



№ 2 (34)
червень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

Микола Тронько

Чорнобильська катастрофа
та тиреоїдна патологія:
30 років потому

Читайте на сторінці **19**



Член-кореспондент НАМН
України

Борис Маньковский

«Врачи должны иметь
возможность получать
новую, объективную,
сбалансированную
и взвешенную информацию»

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,
професор

Володимир Бозюрко

Перспективи застосування
пробіотиків і пребіотиків
у діабетології

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичинських наук,
професор

Вадим Корпачев

Парадокси ожирення

Читайте на сторінці **45**



Доктор медичинських наук,
професор

Михаїл Кирилюк

Современные подходы
к диагностике и лечению
акромегалии

Читайте на сторінці **51**

Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

XXI

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний інсулін

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



Тожео СолоСтар
300 Од./мл
Інсулін гларгін

БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН
НОВОГО ПОКОЛІННЯ

ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 Од./мл



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 Од./мл^{6,8,9}



Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8,9}

* В Україні зареєстрований Тожео СолоСтар (Tojeo® SoloStar®). Реєстрація посвідчення в Україні № УА/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.

Склад ***: Активні речовини: інсулін гларгін 1. ма розчину містить інсулін гларгін 10.91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1.5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгін. Активна форма: Розчин для ін'єкції. Фармакотерапевтична група: Протидіабетичні препарати. Інсулін та аналоги інсуліну для ін'єкції. Код ATХ A10A E04. Фармакологічні властивості ***: Інсулін гларгін розробленний як аналог інсуліну людини, що має наявні розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчиняється в інъекційному середовищі (рН = 4) після введення у підкожні тканини кислий розчин гідратується, що призводить до виникнення пречистої, з якою постійно вільнається необмежена кількість інсуліну гларгіну. Найважливішим алергією інсулулу є регулятори.

** Активні речовини: інсулін гларгін 1. ма розчину містить інсулін гларгін 10.91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1.5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгін. Активна форма: Розчин для ін'єкції. Фармакотерапевтична група: Протидіабетичні препарати. Інсулін та аналоги інсуліну для ін'єкції. Код ATХ A10A E04. Фармакологічні властивості ***: Інсулін гларгін розробленний як аналог інсуліну людини, що має наявні розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчиняється в інъекційному середовищі (рН = 4) після введення у підкожні тканини кислий розчин гідратується, що призводить до виникнення пречистої, з якою постійно вільнається необмежена кількість інсуліну гларгіну. Найважливішим алергією інсулулу є регулятори.

† Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

Bergenfelz R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

2. Tojeo зарегистрировано в США 25 лето 2015. <http://www.fda.gov>.

3. Tojeo зарегистрировано в ЕС 28 лютого 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

4. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

5. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

6. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

7. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

8. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

10. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

11. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

12. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

13. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

14. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

15. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

16. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

17. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

18. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

19. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

20. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

21. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

22. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

23. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

24. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

25. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

26. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

27. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

28. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

29. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

30. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

31. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

32. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

33. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

34. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

35. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

36. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

37. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

38. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

39. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

40. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

41. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

42. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

43. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

44. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

45. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

46. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

47. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

48. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

49. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

50. Available from: <http://www.eudraeuromed.org/resources/16574>. Date accessed: April 2015.

51. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

52. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

53. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015; 38(6): 637-643.

54. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dorm.12472. erib 2015.

55. Bergeron R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця

МЕТАМАКС

Meldonium



Покращує метаболізм
та енергозадезлечення клітин¹



- ✓ кардіопротекторний²
- ✓ антиангінальний²
- ✓ антигіпоксичний²

Склад: *Дюча речовина:* 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразин) пропіонат дигідрату 100 мг; по 5 мл в ампулі, 10 ампул в упаковці. *Дюча речовина:* 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразин) пропіонат дигідрату 250 мг; 40 капсул в упаковці. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. **Код ATХ C01E B22.** **Показання.** *Розчин для ін'єкцій:* У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-II функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. *Капсули:* У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіоміопатія). Гострі та хронічні порушення кровопостачання мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу). Гемофталм та крововиливи у сітівку різної етіології, тромбоз центральної вени сітівки та її гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна). Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах). Органічні ураження центральної нервової системи. Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). **Способ застосування та дози.** *Розчин для ін'єкцій:* Застосовувати внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня. *Дорослі.* Захворювання серця та судинної системи: порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500 мг - 1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводити за один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добра доза становить 1000 мг. Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добра доза становить 500 мг. Тривалість курсу лікування 4-6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2-3 рази на рік. *Пациєнти літнього віку.* Пациєнтам літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок можливе зменшення дози мельдонію. *Пациєнти з порушеннями функцій печінки.* Пациєнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. *Пациєнти з порушеннями функцій нирок.* Оскільки препарат виводиться організмом через нирки, пациентам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. *Діти.* Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане. *Капсули:* Призначати дорослим внутрішньо. Серцево-судинні захворювання або порушення мозкового кровообігу. У складі комплексної терапії слід приймати по 0,5-1 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. *Кардіалгія на тлі дисгормональної дистрофії міокарда* – внутрішньо по 0,5 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. Хронічні порушення мозкового кровообігу – внутрішньо по 0,5 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. Гостра фаза порушення мозкового кровообігу – застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату протягом 10 дін, у подальшому перейти на застосування препарату внутрішньо по 0,5-1 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. Хронічні порушення мозкового кровообігу – внутрішньо по 0,5 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування – 4-6 тижнів. Повторні курси (2-3 рази на рік) можливі після консультації з лікарем. *Судинна патологія та дистрофічні захворювання сітівки.* Застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату. *Розумові та фізичні перевантаження,* в тому числі у спортсменів. Застосовувати по 0,25 г 4 рази на добу. Курс лікування – 10-14 днів. У разі необхідності лікування повторити через 2-3 тижні. Спортсменам призначати по 0,5-1 г внутрішньо 2 рази на добу перед тренуваннями. Тривалість курсу в підготовчий період – 14-21 день, у період змагань – 10-14 днів. Хронічний алкоголізм. По 0,5 г 4 рази на добу. Курс лікування – 7-10 днів. *Побічні реакції.* З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску. З боку системи кровотворення: еозинофілія. З боку центральної нервової системи: рідко – головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, трепмор, збудження. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – діарея, нудота, блівання, біль у животі, диспептичні явища, металевий присmak у роті, сухість у роті або гіперсалівіація. Алергічні реакції: рідко – почервоніння та свербіж шкіри, крапив'янка, висип, ангіоневротичний набряк, дуже рідко – анафілактичний шок. З боку системи дихання: задишка, сухий кашель. Загальні порушення та реакції в місці введення: гіперемія, біль у місці введення. Інші: озноб, біль у грудях, слабкість, гіпертермія, пітливість. **Категорія відпуску.** За рецептром. Р.П. № UA/3572/02/01, UA/3572/01/01. **Інформація приведена в скróченій, більш детальну інформацію викладена в інструкції для медичного застосування препарату.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/02/01.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Тівомакс

-Дарниця

Arginine hydrochloride



Р.П. № UA/13827/01/01 від 03.09.2014 р.

Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код ATХ B05X B01.

Клінічні характеристики.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

Способ застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу

Показання:

- Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості. Діабетична ангіопатія.
- Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність.
- Артеріальна гіpertenzія.
- Гіперхолестеринемія.
- Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіpertenzія. Хронічна постемболічна легенева гіpertenzія. Гіпоксичні стани.
- Гострі та хронічні гепатити різної етіології.
- Гіперамоніємія.
- Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань.
- Зниження функції вилочкової залози.
- Затримка розвитку плода. Прееклампсія.

препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Побічні реакції. Загальні розлади: гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу. З боку кістково-м'язової системи: біль у суглобах. З боку травної системи: сухість у роті, нудота, блювання. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, крапив'янку, ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судоми, трепор – частіше при перевищенні швидкості введення. Зміни лабораторних показників: гіперкаліємія.

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептром.

Препарати можуть викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»,
02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

КСИЛАТ®

ідеальний препарат
для інфузійної
терапії при
цукровому діабеті

- Має виражену антикетогенну дію.
- Сприяє виробленню ендогенного інсуліну, тим самим покращуючи вуглеводний обмін.
- Надає виражену ліпотропну дію.
- Відновлює водно-електролітний баланс, в першу чергу гіпокаліємію.
- Відновлює кислотно-лужну рівновагу.

Інформація про лікарський препарат КСИЛАТ®. Склад: Дючі речовини: 100 мл розчину містять ксиліту 5000 мг, натрію ацетату 260 мг, натрію хлориду 600 мг, кальцію хлориду 10 мг, калію хлориду 30 мг, магнію хлориду 10 мг. Лікарська форма: Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група: Кровозамінники та перфузійні розчини. Електроліт в комбінації з іншими препаратами. Код ATC B05X A31. Показання: Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції; для часткового покриття потреби у вуглекислому, що виникає при цукровому діабеті та інших порушеннях угінання глукози, при травматичному, операціонному, гемолітичному та опіковому шоці (з урахуванням осмолярності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяоперативний період, при гострій кровотраті, а також при опіковій хворобі, при затяжних гінічних процесах, при різних інфекційних захворюваннях та хронічних токсичних гепатитах. Протигоказання: Гіперосмолярна кома, анурія. Кислат® не треба вводити у випадках, коли протилежано вливання рідини (набряки, крововилив у мозок, тромбоэмболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст.). Побічні реакції: Алергічні реакції (свербіж, крапив'янка), рідко – тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферійних вен у місці введення. Не рекомендується застосування препарату при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну. Може виникати гіпертонічна реакція, у цьому випадку вводять гіпотензивні засоби під контролем артеріального тиску. Категорія відпуску: За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. РП МОЗ України №УА/1070/01/01 від 28.03.2014. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медіа». Фото: Shutterstock.com



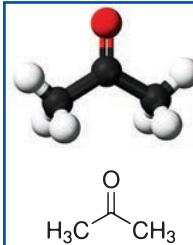
ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua





Діабетичний кетоацидоз: актуальність, діагностика, лікування



Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – це стан вираженої декомпенсації вуглеводного обміну, обумовлений абсолютним (при ЦД 1 типу) або вираженим відносним (при ЦД 2 типу) дефіцитом інсуліну, підвищеннем рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу з розвитком кетозу та ацидозу.

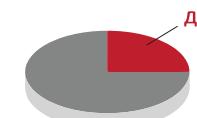
Зазвичай, ДКА ускладнює перебіг ЦД 1 типу, але може розвиватись і при ЦД 2 типу.

Якщо метаболічні порушення своєчасно не скорегувати, розвивається діабетична кетоацидотична кома.

№1

найбільш часте гостре ускладнення ЦД та одна з основних причин летальності дітей з ЦД

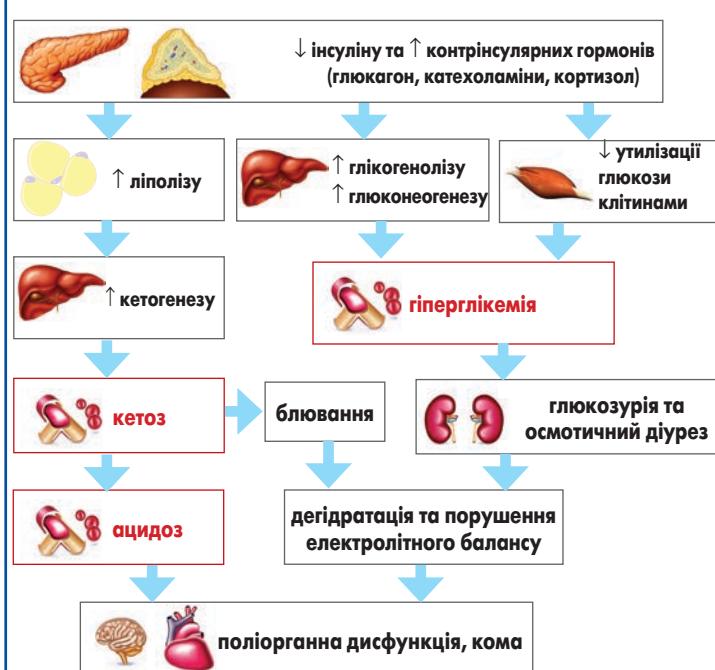
смертність при ДКА становить 5-10%



25% дітей на момент діагностики

ЦД 1 типу мають ДКА

Патогенез



Фактори ризику

- неадекватна цукрознижуvalна терапія;
- інфекції, гострі неінфекційні захворювання;
- травми та операції;
- психологічний стрес;
- вживання деяких ліків (глюкокортикоїди, естрогени, в тому числі й гормональні контрацептиви, діуретики та ін.);
- пубертат;
- вагітність, пологи;
- вживання алкоголю тощо.

Лабораторна діагностика



Клінічна картина



Диференційна діагностика

Інші причини кетозу:

- алкогольний кетоз
- гіпоглікемічний кетоз
- ацетонемічний синдром у дітей
- голодування та низьковуглеводна дієта



- ### Інші гіперглікемічні стани:
- нездовільний контроль ЦД
 - гіперглікемічний гіперосмолярний синдром
 - стресова гіперглікемія

- ### Інші причини ацидозу:
- лактатазідоз
 - гіперхлоремічний ацидоз
 - уреਮічний ацидоз
 - саліцизм (отруєння саліцилатами)
 - інші форми ятрогенного ацидозу

ДКА vs гіперосмолярний гіперглікемічний синдром (ГГС)

Ознака	ДКА	ГГС
Вік	Будь-який	Частіше похилий
Тип ЦД	Частіше ЦД 1 типу	Частіше ЦД 2 типу
Особливості прокоматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, довго зберігається свідомість, наявні ознаки вогнищевого ураження
Дихання	Типу Куссмауля	Часто – поверхове
Артеріальний тиск	Знижений	Різко знижений, колапс
Температура	Нормальна	Часто підвищена
Глікемія, ммол/л	>11	>33,3
pH крові	<7,3	>7,3
Кетонові тіла сечі	Позитивні	Сліди або негативні
Натрій крові	Норма або знижений	Підвищений
Осмоляльність, мОsm/л	Різна	>320

Інтенсивна терапія



K ⁺	калій (моніторинг та корекція)
Insulin	інсулінотерапія
Nasogastric tube	назогастральний зонд (у разі порушення свідомості)
Glucose	глюкоза (після зниження до 14-15 ммол/л та менше)
Urine	контроль діурезу
Fluids	рідина внутрішньовенно (кристалоїди)
Creatinine	моніторинг рівня креатиніну

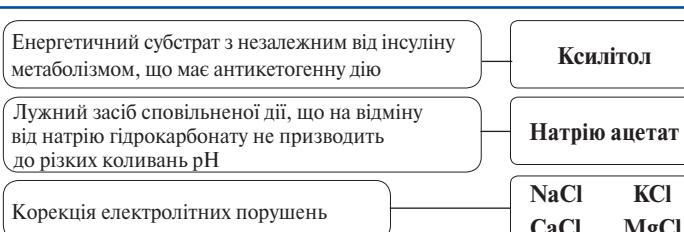
Інфузійна терапія



для дорослих: 6-8 л протягом перших 12 годин під постійним контролем діурезу (годинний об'єм не повинен перевищувати діурез більш ніж на 500-1000 мл, а об'єм за 12 годин – не більше 10% маси тіла)

для дітей: 1-ша година – 20 мл/кг, 2-га година – 10 мл/кг; 3-тя година і далі – 5 мл/кг маси тіла

- фізіологічний розчин, розчин Рінгера, розчини, що містять багатоатомні спирти (Сорблакт, Реосорблакт, Ксилат), 0,45% розчин хлориду натрію при рівні натрію плазми >150 ммол/л
- колоїдні плазмозамінники (Гекотон, Волютенз) при систолічному АТ <80 мм рт. ст.
- контроль та корекція рівня електролітів, в першу чергу калію
- бікарбонат натрію тільки при задокументованому (!) зниженні pH крові менше 7,0; без визначення pH протипоказано



Інше

- діагностика і лікування патологічних станів, що призвели до ДКА
- профілактика синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання: гепарин по 2500-5000 ОД 4 рази на добу (контроль часу згортання крові)
- лікування і профілактика інфекційних захворювань: антибіотики широкого спектра дії у віковій дозі



Ксилітол:

- коригує об'єм циркулюючої крові
- відновлює реологічні властивості крові
- сприяє зменшенню метаболічних порушень

Амарил® — висока ефективність^{1,2} при дбайливому впливі на β-клітини³



- Амарил®**
- ✓ Стартова доза — 1 мг⁴
 - ✓ Високий комплаенс⁵: застосування — 1 раз на добу⁴
 - ✓ Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затвердженні наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Склад*. Активна речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсульнів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код ATC A10B B12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (циукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (риски розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Способ застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1—2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептром.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затверджений наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

ЗМІСТ

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Борис Маньковский: «Врачи должны иметь возможность получать новую, объективную, сбалансированную и взвешенную информацию» 14-15

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

25-я конференция Американской ассоциации клинических эндокринологов 42

НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Діабетичний кетоацидоз: актуальність, діагностика, лікування 5

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Что назначать после метформина? Фокус на препаратах сульфонилмочевины и выборе между свободной и фиксированной комбинаций 8-9

P.C. Lim, C.P. Chong 8-9

Тоже СолоСтар – еволюція чи революція в інсулінотерапії?

Базальний інсулін нового покоління відтепер в Україні 10-12

Ситаглиптин в лечении СД 2 типа: подводим итоги первого десятилетия 16-17

Б.Н. Маньковский, А.В. Бильченко 16-17

Цукровий діабет та його ускладнення:

що стоять на перешкоді контролю захворювання і як досягти успіху в лікуванні? 22-23

М.Д. Тронько, В.В. Корпачев, Л.К. Соколова та ін. 22-23

Метаболическая терапия у пациентов с сахарным диабетом 21

Перспективи застосування пробіотиків і пребіотиків у діабетології 26-27

В.І. Боцюрко, О.М. Дідушко, І.О. Костіцька 26-27

Интенсификация сахароснижающей терапии при СД 2 типа:

основные правила, спорные моменты и типичные ошибки 29

Б.Н. Маньковский 29

Метформин: новые горизонты применения 30-35

Р. Прайор, Ф. Кабрейро 30-35

Обновленное практическое руководство AACE/ACE 36-39

«Всеобъемлющий алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа» 36-39

Роль витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии 41

Цукровий діабет у дітей: проблемні питання медичного супроводу

та роль терапевтичного навчання 48-50

О.А. Будрейко 48-50

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Чорнобильська катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому 19-20

М.Д. Тронько, В.І. Кравченко, А.М. Кваченюк та ін. 19-20

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вторичный остеопороз: патофизиология и лечение 43

F. Mirza, E. Canalis 43

Розлади харчової поведінки в Україні: проблеми і перспективи 44

Парадокси ожиріння 44

В.В. Корпачев 45

Відмінності в зачлененні різних контингентів людей до заходів контролю над вагою:

обсерваційне дослідження у первинній ланці охорони здоров'я 46-47

A.L. Ahern, P. Aveyard, E.J. Boyland та ін. 46-47

НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Современные подходы к диагностике и лечению акромегалии 51-54

М.Л. Кирилюк 51-54

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАН України»
- Б.М. Венціківський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
- Ф.С. Глумчєр**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- I.I. Горпинченко**, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАН України, віце-президент НАН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАН України, віце-президент НАН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН 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 НАН України»
- В.Г. Майданик**, д.мед.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- 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 НАН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України
- Н.В. Пасечнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.мед.н., професор, академік НАН України
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
- I.M. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАН України»
- П.Д. Фомін**, д.мед.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри гастроenterології, діетології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАН України, президент НАН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
 ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ШЕФ-РЕДАКТОР Наталя Міщенко

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Катерина Подлозовік

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ілона Дюдина

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Анна Аксонова

Олена Северцева

ДИЗАЙНЕРИ Максим Маліков

Юлія Ромськ

Олександр Воробйов

Ірина Лесько

Нatalia Dextar

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

Інна Головко

Зоя Маймекул

Миролівська Табачук

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Іванін Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
 За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Адреса для листів:
 вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
 E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
 Контактні телефони:
 Редакція 521-86-98, 521-86-97
 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28

Газета віддрукована в ДП «Преса України»,
 м. Київ, просп. Перемоги, 50.

Замовлення № Наклад 15 000 прим.
 Юридично підтверджений наклад.

Что назначать после метформина? Фокус на препаратах сульфонилмочевины и выборе между свободной и фиксированной комбинацией

В течение последних десятилетий патофизиологию сахарного диабета (СД) 2 типа сводили в основном к двум механизмам – резистентности к инсулину и снижению секреции этого гормона. В настоящее время представления о патогенезе СД 2 типа расширились до так называемого смертельного октета, а клинические рекомендации пополнились новыми сахароснижающими средствами. Тем не менее многим пациентам все еще не удается достигнуть гликемического контроля. Современные руководства предлагают использовать метформин в качестве первой линии терапии СД 2 типа, однако в отношении второй линии однозначного консенсуса нет – в настоящее время в этом качестве рекомендованы многочисленные классы препаратов. Целью данного обзора была оценка преимуществ добавления разных сахароснижающих средств к метформину. Отдельное внимание уделено препаратам сульфонилмочевины, и в частности выбору между их свободной комбинацией с метформином и фиксированным сочетанием.

Актуальность проблемы

382 млн человек в мире болеют СД, при этом распространность данного заболевания продолжает расти. Это ведет к увеличению экономического бремени данного заболевания, особенно в развивающихся странах, в которых нет системы национального медицинского страхования. Общая стоимость СД для систем здравоохранения мира, по оценкам экспертов, в 2014 году составила 612 млрд долларов США. Кроме того, это хроническое заболевание приводит к развитию осложнений, которые еще больше повышают стоимость лечения. Таким образом, эффективные и недорогие препараты имеют важное значение в лечении СД.

Понимание патофизиологии СД 2 типа является залогом эффективного лечения. На протяжении многих десятилетий основной причиной СД 2 типа считали два метаболических дефекта – дисфункцию бета-клеток и инсулинерезистентность. И действительно, функция бета-клеток поджелудочной железы начинает снижаться еще до того, как СД 2 типа будет диагностирован. Факторы риска развития СД 2 типа включают ожирение, малоподвижный образ жизни и наследственную предрасположенность, которые ассоциируются с развитием инсулинерезистентности. Для ее преодоления повышается функция бета-клеток с развитием гиперинсулинемии. Однако с течением времени работа этих клеток нарушается со снижением продукции инсулина, что может дополнительно усугубляться апоптозом бета-клеток. Вследствие дефицита инсулина и снижения чувствительности к нему усиливается глюконеогенез в печени и уменьшается поглощение глюкозы периферическими тканями с развитием гипергликемии.

В то же время продукция глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа все время усиlena, даже после приема глюкозы и повышения ее уровня в крови. К тому же у лиц с СД 2 типа нарушен инкретиновый эффект, который обеспечивается такими кишечными гормонами, как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозависимый инсулинопротонный пептид (ГИП), регулирующими секрецию инсулина и глюкагона.

Примерно 180 грамм глюкозы ежедневно фильтруется почками

и в основном (на 90%) реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), в то время как оставшиеся 10% реабсорбируются с помощью SGLT-1 в прямом проксимальном канальце.

Также при СД 2 типа усиливается липолиз вследствие устойчивости к антилипополитическому эффекту инсулина. Это способствует значительному повышению уровня свободных жирных кислот в плазме, что, в свою очередь, индуцирует глюконеогенез в печени, секрецию инсулина и еще больше повышает резистентность к инсулину.

Неспособность мозга подавлять аппетит после приема глюкозы, особенно у тучных людей, также может способствовать гипергликемии.

После расширения знаний о патогенезе СД 2 типа произошла смена парадигмы в его лечении – от триумвирата недостаточности бета-клеток и резистентности периферических тканей и печени к инсулину к смертельному октету, включающему также альфа-клетки, желудочно-кишечные гормоны, почки, жировые клетки и мозг. Были разработаны и включены в рекомендации по лечению СД 2 типа новые классы лекарственных средств. Тем не менее все клинические руководства рекомендуют метформин в качестве первой линии терапии СД 2 типа (при отсутствии противопоказаний), как недорогой препарат с долгосрочной эффективностью и безопасностью, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы. Но если целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) не был достигнут в течение 3–6 мес, необходимо добавить препарат второй линии.

Консенсус Американской и Европейской диабетологических ассоциаций (ADA и EASD) и отдельное руководство ADA предлагают на выбор добавление препарата сульфонилмочевины, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агониста ГПП-1, ингибитора SGLT-2 или инсулина. В рекомендациях AACЕ указан более широкий перечень, который также включает колесевелам, бромокриптина мезилат и ингибиторы альфа-глюкозидазы. Если и на фоне двойной терапии не получилось достичь целевого уровня HbA1c, показана тройная комбинация.

Целевые уровни HbA1c несколько отличаются в разных руководствах

(от <6,5 до <7%). Тем не менее большинство экспертов согласны с тем, что гликемическая цель должна быть индивидуализирована, чтобы избежать гипогликемии и ее неблагоприятных последствий. Более жесткая цель (6–6,5%) может быть рекомендована для молодых и в остальном здоровых пациентов, в то время как более мягкая (7,5–8%) – пожилым людям, лицам с сопутствующими заболеваниями или предрасположенностью к гипогликемии.

! К сожалению, многочисленные исследования, проведенные в развитых и развивающихся странах, показывают, что у многих пациентов с СД 2 типа уровень HbA1c далек от целевого показателя. Поскольку клинические руководства предоставляют врачу значительную свободу в выборе препарата второй линии, но большинство пациентов в реальной клинической практике все же не достигают гликемического контроля, актуальным становится вопрос о наиболее подходящем классе сахароснижающих средств для добавления к метформину.

Целью данного обзора была оценка препаратов второй линии терапии СД 2 типа с фокусом на препараты сульфонилмочевины. Кроме того, в статье рассматривается вопрос выбора между свободной и фиксированной комбинациями метформина с препаратом второй линии.

Препараты второй линии терапии СД 2 типа

В исследовании UKPDS через 9 лет наблюдения только 25% пациентов поддерживали уровень HbA1c <7% при монотерапии метформином, производным сульфонилмочевины или инсулином. Это позволило предложить, что большинство пациентов нуждаются более чем в одном сахароснижающем препарате для достижения гликемической цели. Клинические руководства оставляют врачу достаточную свободу в выборе препаратов второй линии, но вполне логично, что эффективные, безопасные и в то же время доступные сахароснижающие средства более предпочтительны с учетом растущей распространенности СД 2 типа и его экономического бремени.

Самым новым классом противодиабетических препаратов, первые представители которого были одобрены всего 3–4 года назад, являются ингибиторы SGLT-2. Они подавляют реабсорбцию

глюкозы в почках и имеют инсулиннезависимый механизм действия. Изучение их сердечно-сосудистой и почечной безопасности, а также влияния на риск развития рака все еще продолжается, а Международная диабетическая федерация (IDF) в отличие от профессиональных диабетологических ассоциаций пока еще не рекомендует эти препараты в качестве второй линии терапии СД 2 типа.

Первый агонист ГПП-1 был одобрен FDA США в 2005 году, и сегодня препараты этого класса включены во все авторитетные клинические руководства в качестве одного из вариантов второй линии терапии. Агонисты ГПП-1, такие как эксанатид и лираглутид, применяются реже, чем ингибиторы ДПП-1, вероятно, потому, что первые вводятся парентерально, а вторые принимаются перорально. Механизм действия препаратов обоих классов носит глюкозависимый характер. Агонисты ГПП-1 обеспечивают достоверное уменьшение массы тела, однако данных об их долгосрочной безопасности пока недостаточно. Были сообщения о связи агонистов ГПП-1 с панкреатитом, гиперплазией поджелудочной железы и раком щитовидной железы, хотя они недостаточно убедительны. Zhang и др. показали, что агонисты ГПП-1 являются самыми дорогостоящими препаратами по сравнению с производными сульфонилмочевины, препаратами инсулина и ингибиторами ДПП-4.

Применение розиглитазона, который, как и метформин, является инсулиносенситайзером, было значительно ограничено, а в Европе вообще остановлено, после получения результатов метаанализа, показавшего повышенный риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти при его приеме. Однако некоторое время назад FDA США сняло подобное ограничение после недавних результатов нескольких крупных исследований, в которых не было отмечено повышения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении розиглитазоном. Но поскольку метформин повышает чувствительность к инсулину, лучше, чтобы препарат второй линии обладал другим механизмом сахароснижающего действия.

Препаратами выбора для добавления к метформину обычно являются производные сульфонилмочевины благодаря их невысокой стоимости, долгосрочной эффективности и хорошо изученному профилю безопасности. Такая комбинация позволяет решить две ключевые задачи в лечении СД 2 типа – уменьшение резистентности к инсулину и дефицита инсулина. Эффективность разных препаратов сульфонилмочевины в целом сопоставима. При добавлении к метформину они обеспечивают снижение уровня HbA1c дополнительно на 0,8% и увеличивают количество пациентов,

достижших гликемического контроля. В ряде исследований было показано, что комбинация производных сульфонилмочевины и метформина является наиболее экономически эффективным вариантом лечения по сравнению с добавлением ингибиторов ДПП-4, агонистов ГПП-1, инсулина и тиазолидиндионов. Кроме того, добавление препаратов сульфонилмочевины было связано с самым продолжительным периодом до назначения инсулина и, следовательно, может быть выбором для тех пациентов, которые не хотят получать инсулиновую терапию на ранней стадии заболевания. С другой стороны, при монотерапии глибенкламидом потребность в назначении инсулина возникала раньше по сравнению с метформином и розиглитазоном. Известно, что использование препаратов сульфонилмочевины ассоциируется с повышенным риском гипогликемии и увеличения веса, однако по частоте тяжелой гипогликемии при добавлении сульфонилмочевины к метформину существенных различий по сравнению с монотерапией метформином отмечено не было. Результаты исследований безопасности производных сульфонилмочевины в отношении сердечно-сосудистых осложнений, смертности и рака варьируют в зависимости от применявшихся в них препаратов.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы не представлены среди препаратов второй линии терапии СД 2 типа в консенсусе ADA и EASD в отличие от рекомендаций IDF и AACE. В монотерапии они обеспечивают снижение уровня HbA1c примерно на 0,8% по сравнению с плацебо, но менее эффективны по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и метформином. Сахароснижающий эффект не усиливается с повышением дозы, в то время как частота побочных эффектов возрастает. Хотя систематический обзор показал, что добавление ингибитора альфа-глюкозидазы к метформину не повышает частоту гипогликемии и не способствует повышению массы тела, нет ни одного исследования по изучению долгосрочной безопасности препаратов этого класса.

Ингибиторы ДПП-4 также снижают уровень HbA1c примерно на 0,7%, то есть их эффективность несколько ниже по сравнению с препаратами сульфонилмочевины. Эти препараты нейтральны в отношении массы тела и не повышают риск гипогликемии при добавлении к метформину. Частота сердечно-сосудистых событий при лечении ингибиторами ДПП-4 ниже по сравнению с производными сульфонилмочевины, однако в недавнем исследовании по изучению кардиоваскулярной безопасности саксаглиптина было показано увеличение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности в случае применения данного препарата. Кроме того, в многочисленных исследованиях получены противоречивые данные относительно риска развития панкреатита при терапии ингибиторами ДПП-4. В одном из исследований типа «случай-контроль» показано, что экзенатид и ситаглиптин в два раза повышают риск госпитализации в связи с панкреатитом, в то время как другое ретроспективное когортное исследование не обнаружило связи между приемом экзенатида или ситаглиптина и риском острого панкреатита по сравнению с метформином или глибенкламидом.

Но следует отметить, что добавление ингибитора ДПП-4 к метформину является более дорогостоящим и обеспечивает меньше преимуществ в отношении показателя QALY (количество лет жизни с поправкой на ее качество) и снижения потребности в инсулиновой терапии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины. Таким образом, ингибитор ДПП-4 может быть препаратом выбора для второй линии терапии у пациентов, которые страдают ожирением или склонны к гипогликемии.

Инсулин при добавлении к метформину дополнительно снижает уровень HbA1c примерно на 0,8%, то есть примерно так же эффективен, как препараты сульфонилмочевины, и подобно им он повышает риск гипогликемии и прибавки веса. В то же время инсулин является более дорогостоящим вариантом лечения и не показал преимуществ в отношении улучшения показателя QALY по сравнению с производными сульфонилмочевины. Поскольку инсулин вводится парентерально, такие потенциальные барьеры, как неудобный режим лечения и повышенный риск развития гипогликемии, следует рассмотреть до его назначения. Кроме того, исследования показали, что многие пациенты не желают начинать инсулиновую терапию из-за страха инъекций и отсутствия понимания важности такого лечения.

Таким образом, производные сульфонилмочевины могут считаться лучшим выбором среди препаратов второй линии лечения СД 2 типа, если монотерапия метформином не обеспечивает контроль заболевания. Сочетание этих двух классов позволяет воздействовать на два основных звена патогенеза СД 2 типа – дефицит инсулина и резистентность к нему. Кроме того, производные сульфонилмочевины эффективно снижают уровень глюкозы в крови и экономически целесообразны, а пероральное введение решает проблему боязни инъекций.

В настоящее время доступны фиксированные комбинации производных сульфонилмочевины (глибенкламида, глиметирида, глипизида и др.) и метформина. Ниже рассмотрены данные об их эффективности, безопасности, стоимости и приверженности пациентов к лечению, в том числе результаты сравнения со свободными комбинациями и разных фиксированных комбинаций между собой.

Фиксированная vs свободная комбинация

Эффективность

Предыдущие исследования показали, что фиксированная комбинация глибенкламида и метформина достоверно снижает уровень HbA1c по сравнению с сочетанием отдельных препаратов метформина и сульфонилмочевины (глибенкламида, глипизида или гликлазида), причем зачастую фиксированное сочетание применяется в более низких дозах. В зависимости от исходного уровня HbA1c фиксированная комбинация приводила к его снижению на 1,3–2,4%. Тот факт, что фиксированная комбинация обеспечивает достижение гликемического контроля в более низких дозах, говорит о том, что она может уменьшить риск гипогликемии, а также оставить потенциал для дальнейшего титрования дозы и тем самым отсрочить применение тройной терапии.

Фиксированная комбинация глиметирида и метформина выпускается

в двух лекарственных формах – обычной и с замедленным высвобождением. Многоцентровое рандомизированное исследование показало их аналогичную эффективность (уровень HbA1c снизился в среднем на 0,61 и 0,59% соответственно), а также сопоставимую частоту гипогликемии и уровень комплайнса при их применении. В другом исследовании фиксированная комбинация глиметирида и метформина была столь же эффективна, как глибенкламид/метформин, в снижении уровня HbA1c, но в группе глиметирида/метформина больше пациентов достигли уровня HbA1c <7% через 12 месяцев лечения (44,6% vs 26,8%).

Безопасность

Основной проблемой безопасности при применении препаратов сульфонилмочевины является гипогликемия. В исследовании, в котором сравнивали две фиксированные комбинации метформина с производными сульфонилмочевины, в группе больных, принимавших глибенкламид/метформин, достоверно больше пациентов (28,9%) испытывали эпизоды гипогликемии легкой и умеренной степени тяжести по сравнению с группой глиметирида/метформина (17,1%).

Поскольку пациенты с СД 2 типа в основном страдают ожирением, увеличение веса является еще одной проблемой в лечении. Следовательно, терапия, которая является нейтральной в отношении массы тела или способствует ее снижению, является более предпочтительной. Увеличение веса признано одним из побочных эффектов производных сульфонилмочевины. Однако при комбинированной терапии метформин может противостоять эффекту увеличения массы тела. Так, Hermann и соавт. показали отсутствие достоверной разницы по динамике массы тела между группами комбинированного лечения и монотерапии метформином. В другом исследовании вес пациентов оставался стабильным после перевода со свободной комбинации глибенкламида или глипизида с метформином на фиксированную комбинацию глибенкламида/метформин.

Приверженность пациентов

Фиксированная комбинация более удобна для пациентов и повышает их приверженность к лечению по сравнению с двойной терапией свободной комбинацией. Так, в одном из исследований перевод пациентов с приема отдельных препаратов метформина и глибенкламида на их фиксированную комбинацию обеспечило улучшение приверженности на 16%. Меньшая частота нежелательных явлений и более низкая стоимость могут дополнительно повышать приверженность к терапии.

Стоимость

Стоимость лечения фиксированной комбинацией обычно дешевле, в том числе благодаря эффективности в более низких дозах по сравнению с двумя отдельными лекарственными средствами. Cheong и соавт. сообщили о значительно меньших суммах реимburсации при применении комбинированных препаратов по сравнению со свободной двойной терапией. Другое исследование показало снижение стоимости терапии на 44% при переходе на фиксированную комбинацию глибенкламида/метформин

со свободного сочетания гликлазида и метформина.

Удивительно, но в исследовании, проведенном во Франции, было установлено, что лечение фиксированной комбинацией было более экономически эффективным, чем монотерапия метформином или глибенкламидом, как за счет сокращения прямых медицинских затрат, так и улучшения показателя QALY. Это может быть обусловлено лучшим гликемическим контролем, снижением риска осложнений и улучшением качества жизни пациентов.

Выводы

Когда с помощью монотерапии метформина не удается достичь гликемического контроля, необходимо добавление препаратов второй линии, из которых лучшим выбором могут быть препараты сульфонилмочевины ввиду их высокой эффективности, безопасности и доступности. Фиксированная комбинация может улучшать приверженность пациентов лечению, а также представляет собой недорогой и более эффективный вариант терапии по сравнению со свободной комбинацией.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Pharmacy Practice. 2015 Apr-Jun; 13(3): 606.

Перевод с англ. Наталья Мищенко

Справка ЗУ

Нередко представители более нового класса сахароснижающих средств – ингибиторы ДПП-4 – позиционируются как препараты, превосходящие производные сульфонилмочевины по безопасности, в частности в отношении риска гипогликемии, и не уступающие им по эффективности при добавлении к метформину. Однако такое сравнение обычно проводится в исследованиях с дизайном non-inferiority, интерпретировать результаты которых следует с осторожностью. С этой точки зрения интересны результаты опубликованного недавно систематического обзора и метаанализа J.M. Amate и соавт. (2015), в котором сравнивали глиметирид и ингибиторы ДПП-4 в качестве дополнения к метформину.

Четыре исследования соответствовали критериям включения. В группе пациентов, получавших комбинацию глиметирида и метформина, были получены лучшие результаты по всем конечным точкам эффективности: снижение уровня Hb_{A1c} и глюкозы в плазме крови натощак, доля пациентов, достигших терапевтической цели (Hb_{A1c} <7%), частота досрочного прекращения лечения из-за недостаточной эффективности, потребность в дополнительной терапии. Что касается безопасности, то основные различия касались частоты легкой и умеренной гипогликемии, в то время как тяжелая отмечалась только у 1,2% пациентов в группе глиметирида. Частота серьезных нежелательных явлений и досрочного прекращения лечения из-за нее в группе глиметирида лишь немногим более 2% превышали соответствующие показатели в группе ингибиторов ДПП-4 (11,2 vs 9,1% и 7,3 vs 5,2%). По частоте других нежелательных явлений и смертности различий между обеими группами обнаружено не было. Разница в изменении массы тела между группами (2,1 кг) не считается клинически значимой.

Авторы этого метаанализа пришли к выводу, что комбинация глиметирида и метформина обеспечивает более высокую эффективность, которая не перевешивается небольшими различиями по частоте гипогликемии. Они считают комбинацию глиметирида/метформин предпочтительным вариантом лечения для большинства пациентов с СД 2 типа благодаря ее невысокой стоимости, эффективности и безопасности.

Тожео СолоСтар – еволюція чи революція в інсулінотерапії?

Базальний інсулін нового покоління відтепер в Україні

Відкриття інсуліну, що відбулося майже століття тому, безумовно, стало однією з найбільш знаменних віх в історії медицини і дало змогу врятувати мільйони життів. Але якими були тривалість та якість життя пацієнтів на терапії тваринними інсулінами? Досить низькими, і це спонукало науковців та фармацевтичні компанії до вдосконалення цього методу лікування. В результаті багатолітньої кропіткої роботи спершу з'явилися генно-інженерні інсуліни, а згодом – аналоги інсуліну людини, що дали змогу значно скоротити ризик ускладнень на тлі замісної терапії і покращити контроль діабету. Та чи є вони ідеальними? Звісно, що ні. Цукровий діабет (ЦД) і досі дуже багато чого вимагає від пацієнта, який отримує інсулінотерапію: необхідність контролювати харчування та фізичні навантаження, регулярно вимірювати рівень глюкози у крові, постійно титрувати дозу інсуліну, робити ін'єкції в чітко визначений час тощо. При цьому зрозуміло, що чим менше діабет обмежує життя людини, тим вища його якість. Через це науково-дослідна робота триває. І от, нарешті, після доволі тривалої перерви арсенал вітчизняних лікарів поповнює не просто новий, а інноваційний препарат інсуліну – базальний аналог нового покоління Тожео СолоСтар.

У середині квітня, напередодні появи препарата Тожео СолоСтар на вітчизняному фармацевтичному ринку, українські лікарі зібралися на науковій конференції, щоб обговорити особливості фармакокінетики/фармакодинаміки та клінічні переваги нового інсуліну. Захід проводився у форматі телемосту й об'єднав близько 400 лікарів із 9 міст України. Учасники конференції мали змогу не тільки прослухати цікаві та змістовні лекції провідних фахівців у галузі ендокринології, а й поставити їм запитання та обговорити практичні аспекти використання препарату Тожео СолоСтар.



Розпочалась конференція з привітального слова генерального директора Санофі в Україні та генерального менеджера підрозділу рецептурних препаратів **Санофі в Україні Гієма Гранье**. Він зазначив, що на сьогодні головними завданнями в наданні медичної допомоги людям із ЦД є подовження їхнього життя з одночасним підвищенням його якості за рахунок покращення контролю за захворюванням. Компанія Санофі понад 90 років займається проблемами діабету і є визнаним світовим лідером фармацевтичної галузі у цьому напрямі. Санофі пропонує не тільки інноваційні рішення у фармакотерапії ЦД, а й комплексну програму підтримки лікарів та пацієнтів.

Одна з місій компанії – дослідження потреб пацієнтів із ЦД з подальшим пошуком рішень для полегшення їхнього життя. Г. Гранье наголосив, що досі однією з найбільш серйозних проблем у лікуванні ЦД залишається гіпоглікемія, що значною мірою зумовлює страхи щодо інсулінотерапії та заважає її більш широкому використанню. Компанія Санофі приймає цей виклик і невпинно працює над вдосконаленням своїх препаратів інсуліну для підвищення їх безпеки. Сьогодні лікарям усього світу Санофі пропонує інноваційне рішення проблеми гіпоглікемії – базальний інсулін Тожео СолоСтар, який провідні діабетологи вже визнали проривом у лікуванні ЦД. Цей препарат допоможе лікарям та хворим на ЦД іще краще управляти захворюванням, досягаючи цілей з меншими ризиками.

Г. Гранье звернув увагу на те, що в Україні та провідних країнах світу Тожео СолоСтар з'явився майже одночасно, й зазначив, що компанія Санофі в Україні продовжує освітні та соціальні програми для лікарів і пацієнтів із ЦД, не зраджуючи принципам соціально відповідального бізнесу.



Учасників конференції також привітав **президент Асоціації ендокринологів України, академік та віце-президент НАМН України, професор Микола Дмитрович Тронько**. Він зізнався, що, незважаючи на досить широкий арсенал цукрознижувальних засобів, контроль ЦД в усьому світі усе ще залишається незадовільним. Лікарі-практики добре

знають, як іноді важко досягти стабільного контролю рівня глюкози у крові, хоча й добре розуміють, що він є важливою умовою профілактики діабетичних ускладнень. Однією з найбільш значущих перешкод на шляху до повного контролю ЦД є гіпоглікемія, а компанія Санофі сьогодні пропонує лікарям новий удосконалений препарат інсуліну Тожео СолоСтар із меншим ризиком розвитку гіпоглікемічних станів, що допоможе покращити контроль захворювання.

Раціональне використання інсулінотерапії: досягнення глікемічного контролю та запобігання розвитку гіпоглікемії



Про місце інсулінотерапії у лікуванні ЦД 1 та 2 типу, її переваги та обмеження учасникам конференції нагадала **керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, доктор медичних наук Любов Константинівна Соколова**.

Доповідач зазначила, що, незважаючи на розуміння важливості глікемічного контролю при ЦД, реальна ситуація залишається складною. У розвинених країнах світу контролю досягає не більше половини пацієнтів, а за деякими даними – лише третина хворих. У країнах, що розвиваються, стан іще гірший. Про це свідчать дані масштабної епідеміологічної програми IDMPS – найбільшого у світі дослідження з вивчення реальної практики ведення ЦД, що охоплює понад 50 країн і близько 75 тис. пацієнтів. У IDMPS бере участь і Україна, демонструючи, на жаль, дуже невтішні показники. Так, станом на 2011 рік цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) досягали приблизно 15% пацієнтів, а в 2014 році – ще менше, близько 13%. Водночас мікросудинні ускладнення було зареєстровано у більш ніж 90% хворих, макросудинні – у майже третини пацієнтів із ЦД 1 типу та більше ніж у половини хворих на ЦД 2 типу.

Що необхідно для досягнення глікемічного контролю? Насамперед – адекватна цукрознижувальна терапія. Для хворих на ЦД 1 типу іншої альтернативи, ніж інсулін, на сьогодні не існує. При ЦД 2 типу лікування зазвичай розпочинають із призначення пероральних препаратів, однак прогресуючий характер захворювання змушує поступово інтенсифікувати терапію, на певному етапі підключаючи інсулін. Доповідач наголосила, що рано чи пізно у більшості пацієнтів настає такий етап, коли будь-які інші цукрознижувальні препарати просто не в змозі забезпечити контроль ЦД 2 типу. Не слід довго вагатися з початком інсулінотерапії. Чим раніше буде досягнуто контроль глікемії, тим більша вірогідність запобігти розвитку діабетичних ускладнень чи уповільнити їх прогресування. Сьогодні на підставі результатів тривалих клінічних досліджень доведено існування феномена негативної метаболічної пам'яті. Він означає, що коли углеводний обмін певний час перебуває у стані декомпенсації, запущений маховик метаболічних



порушень на клітинному та тканинному рівнях уже не можна буде повністю зупинити. Досягнувши наявність ідеального контролю через 5-10 років після початку захворювання, ми, на жаль, не зможемо забезпечити повної профілактики хронічних ускладнень і тим паче – їх зворотного розвитку. Крім того, слід зазначити, що інсулінотерапія захищає бета-клітини, уповільнюючи втрату їх функції і навіть відновлюючи її (M. Massi-Benedetti et al., 2003). Завдяки цьому за умови своєчасного початку інсулінотерапії значно легше досягти контролю та підтримувати його. Саме тому сучасні клінічні керівництва з лікування ЦД 2 типу наголошують на необхідності вчасного початку інсулінотерапії.

Що ж спостерігаємо в реальній практиці? Зазвичай призначення інсуліну відбувається лише тоді, коли показник глікозильованого гемоглобіну перевищує 9% чи навіть 10%. Середня тривалість лікування пероральними цукрознижувальними засобами до початку інсулінотерапії коливається від 6,3 року в Китаї до 11,4 року в Італії (K. Khunti et al., 2012). В Україні лише 8% хворих на ЦД 2 типу отримують інсулін, тоді як, за оцінками експертів, його потребують близько третини пацієнтів. Що ж до ЦД 1 типу,



Рис. 1. Результати міжнародного інтернет-опитування, що охопило 1250 лікарів, які здійснюють лікування пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу

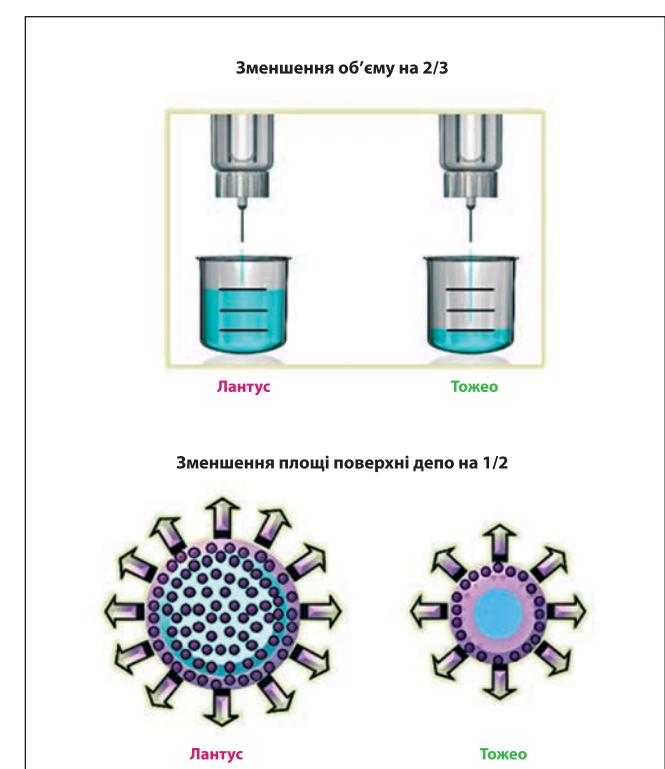


Рис. 2. Схематичне зображення вдосконалення інсуліну гларгін

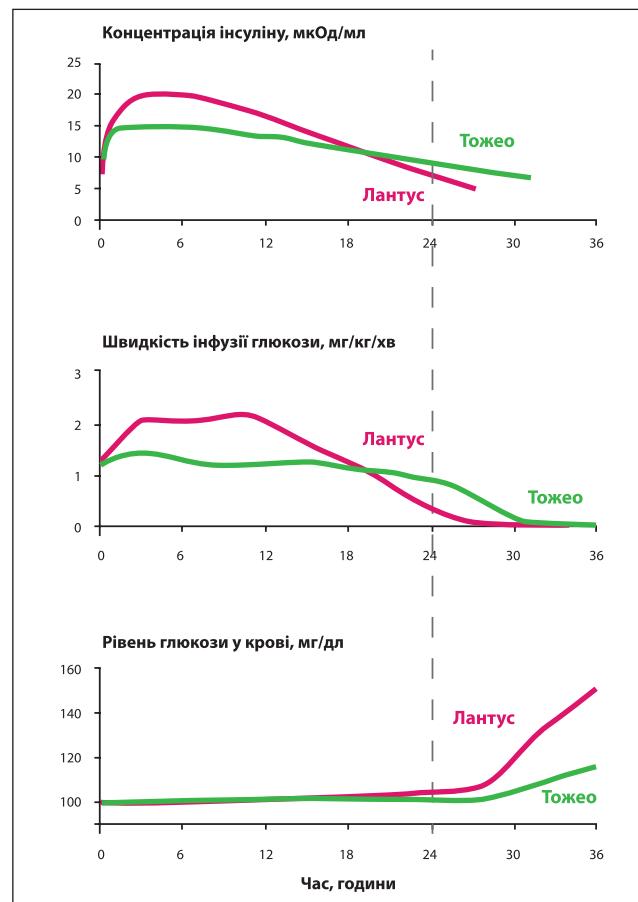


Рис. 3. Фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі Тожео порівняно з препаратом Лантус®

то у таких хворих вибору немає, й відмова від інсуліну для них означає неминучу смерть, разом з тим досить часто нераціональна інсулінотерапія значно ускладнює їхнє життя.

Які бар'єри стоять на заваді своєчасній, ефективній та безпечній інсулінотерапії? Серед них, зокрема, клінічна інерція лікарів, не дуже відповідальне ставлення пацієнтів до свого здоров'я, часто відсутність психологічної підтримки та недосконалість системи діабетичного навчання. Проте і сама інсулінотерапія, як і будь-що в реальному житті, має об'єктивні недоліки та обмеження.

На жаль, досягнення глікемічного контролю при ЦД неможливе за принципом «чим нижче, тим краще». Прагнення до ідеального контролю асоціюється із підвищеним ризиком гіпоглікемії, яка викликає значний дискомфорт у пацієнта, погіршує перебіг ускладнень, знижує прихильність до лікування та може навіть загрожувати життю. Цей ризик вимагає постійного балансування між гіпер- та гіпоглікемією, особливо за умови інсулінотерапії. Пацієнт, що отримує інсулін, нагадує канатохідця, що має постійно підтримувати рівновагу. Це потребує значних зусиль та виснажує психологічно. Найбільш виражені ці проблеми при використанні генно-інженерних інсулінів. Проте навіть у разі застосування базальних аналогів значна кількість пацієнтів відмічає проблеми з титруванням дози та тривалим утримуванням на терапії. Лікарі, у свою чергу, скаржаться на неможливість адекватно інтенсифікувати терапію через гіпоглікемію (рис. 1, M. Peyrot et al., 2012).

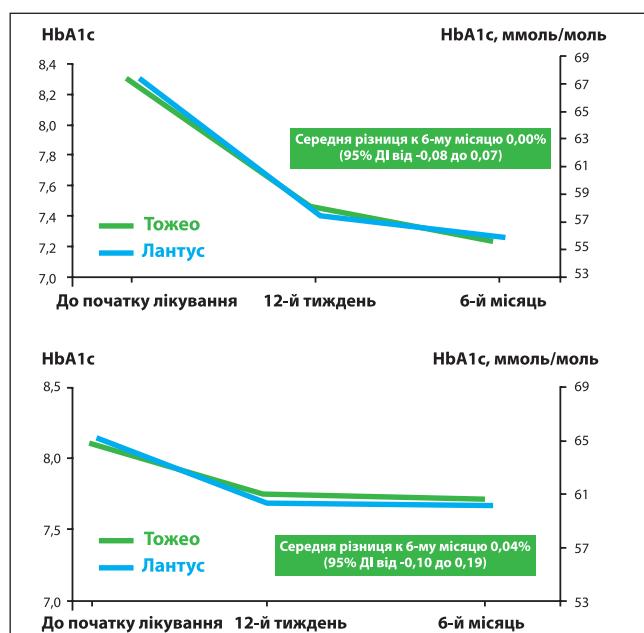


Рис. 4. Зниження рівня Hb_{A1c} протягом 6 міс лікування препаратами Лантус® та Тожео: а) при ЦД 2 типу за даними об'єднаного аналізу результатів досліджень EDITION-1,-2,-3; б) при ЦД 1 типу за результатами дослідження EDITION-4

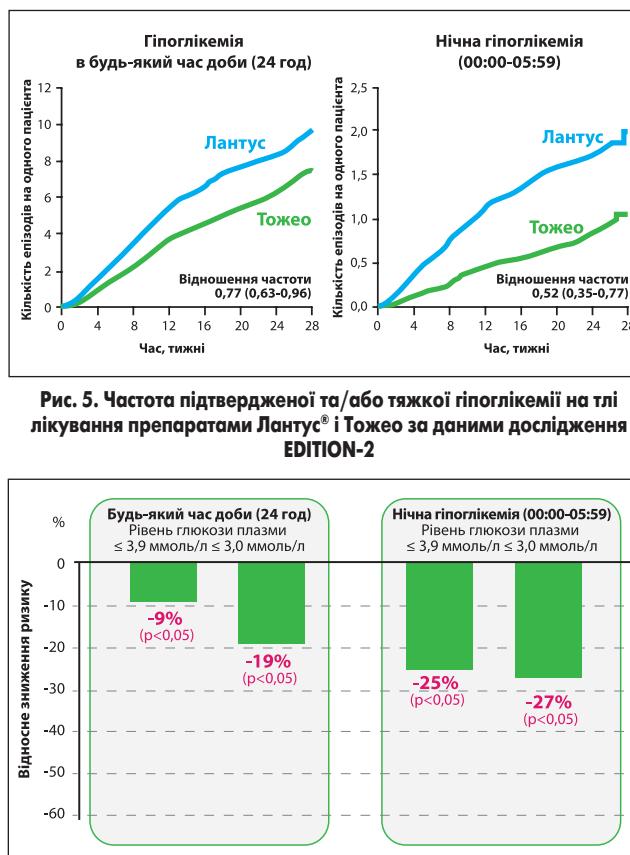


Рис. 5. Частота підтвердженої та/або тяжкої гіпоглікемії на тлі лікування препаратами Лантус® і Тожео за даними дослідження EDITION-2

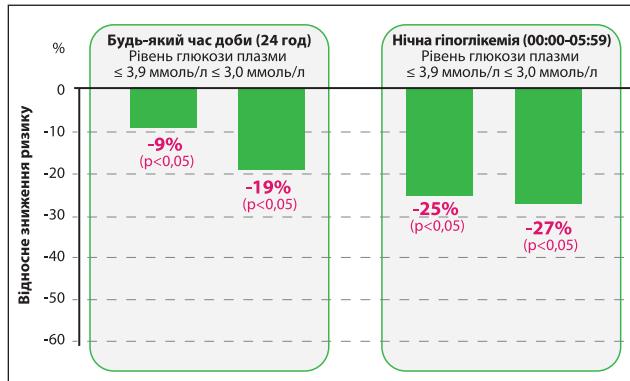


Рис. 6. Зниження ризику гіпоглікемії при ЦД 2 типу на тлі лікування Тожео порівняно з препаратом Лантус® при використанні різних критеріїв гіпоглікемії за даними об'єднаного аналізу результатів досліджень EDITION-1, -2, -3

Крім того, на тлі інсулінотерапії можливе збільшення маси тіла, що значною мірою зумовлено гіпоглікемічними епізодами, які посилюють інсулінорезистентність. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну не тільки сприяє збільшенню ваги, а й потребує підвищення дози інсуліну, ще більше підвищуючи ризик гіпоглікемії замикаючи хибне коло. Розірвати його – важливе завдання. Нарешті, ще один недолік інсулінотерапії, що заважає її більш широкому використанню при ЦД 2 типу, – ін'єкційний шлях введення.

Отже, сьогодні значні зусилля спрямовано на вдосконалення препаратів інсуліну, насамперед для підвищення їх безпеки та зручності використання. Багато років триває активна робота щодо розробки препаратів інсуліну з альтернативними шляхами введення, однак говорити про широке впровадження їх в клінічну практику ще дуже рано. Водночас у вирішенні інших проблем уже спостерігаються помітні успіхи, зокрема щодо покращення профілю безпеки.

На завершення доповіді Л.К. Соколова на-
голосила, що оскільки гіпоглікемія є одним із головних бар'єрів на шляху інтенсифікації терапії та покращення контролю ЦД, доцільно використовувати у клінічній практиці ті препарати, що характеризуються найменшим ризиком розвитку цього ускладнення. Повною мірою цей висновок стосується й інсулінотерапії. Крім того, критеріями вибору базального інсуліну мають бути мінімальна варіабельність та максимальна тривалість дії, а також гнучкість дозування, що дасть більше свободи пацієнту. Це сприятиме покращенню глікемічного контролю та зменшенню ризику ускладнень, пов'язаних із субоптимальним контролем ЦД.

Фармакокінетика, фармакодинаміка та варіабельність дії інсуліну: чому ці властивості такі важливі?

Відповіді на це запитання було присвячено доповідь одного з провідних науковців Санофі Райнхарда Беккера. Він розповів про те, що для вдосконалення базального аналога інсуліну гларгін компанія Санофі розробила інноваційний продукт – інсулін нового покоління Тожео СолоСтар. Препарат характеризується пологішим та більш тривалим профілем дії, ніж Лантус®, що на сьогодні є одним із найбільш вживаних препаратів інсуліну у світі.

Як вдалося досягти таких властивостей Тожео СолоСтар? За рахунок збільшення концентрації (300 ОД/мл порівняно з 100 ОД/мл у препараті Лантус®), зменшення об'єму ін'єкції та уповільнення всмоктування в кровотік (рис. 2). Інсулін при підшкірному введенні формує депо у жировій тканині, звідки поступово всмоктується у кров. Чим більший об'єм препарату вводять, тим більшу площа поверхні має утворене депо. А чим більша площа, тим швидше всмоктування, особливо у перші години після введення. Зменшивши об'єм

та відповідно площу поверхні депо, вдалося досягти більш повільного та більш рівномірного у часі всмоктування гларгіну-300, а також подовження періоду його напіввиведення до 18 год порівняно з 12 год у гларгіну-100.

Вдосконалення фармакокінетичних характеристик сприяло зміні фармакодинамічного профілю цього інсуліну. Було встановлено, що Тожео СолоСтар забезпечує більш пологі криві інсулінemii та глікемії і більш тривалу дію без зниження цукрознижувального ефекту наприкінці доби після введення дози (рис. 3). Завдяки меншій варіабельності показники углеводного обміну перебувають у цільовому діапазоні більш тривалий час протягом доби.

Отже, Тожео СолоСтар – це інсулін більш тривалої і меншій варіабельності дії, що спроможний забезпечити зниження ризику гіпоглікемії, більш гнучке дозування, стабільніший глікемічний контроль при однократному введенні на добу.

Новий інсулін Тожео СолоСтар: від інноваційної ідеї до клінічних переваг



Чи знайшли відображення фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості Тожео СолоСтар у клінічних перевагах? Про результати клінічних досліджень, під час яких вивчали цей препарат, доповів член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», доктор медичних

наук, професор Борис Микитович Ман'ковський.

Основні дослідження препарату Тожео СолоСтар, що проведені на сьогодні, об'єднані у клінічну програму EDITION, метою якої була оцінка клінічної ефективності та безпеки інсуліну гларгін-300 порівняно з інсуліном гларгін-100 (Лантус®), який уже має солідну доказову базу. Програма EDITION включала кілька масштабних відкритих багатоцентрових досліджень у паралельних групах з участю понад 3500 дорослих пацієнтів. Ці дослідження мали дуже схожий дизайн типу treat to target (лікувати до досягнення цілі, тобто титрувати дозу до досягнення максимального ефекту) і non-inferiority, що означає, що вони мали показати, що Тожео не поступається за ефективністю гларгіну-100 у зниженні рівня Hb_{A1c} через 6 міс (первинна кінцева точка).

Професор зазначив, що програма EDITION охопила майже всі групи дорослих пацієнтів з ЦД (1 та 2 типу, з різною тривалістю захворювання, різним анамнезом лікування тощо), а під час її проведення вивчали ефективність та безпеку гларгіну-300 у складі різноманітних схем цукрознижувальної терапії.

Об'єднаний аналіз результатів досліджень EDITION-1, -2, -3 показав, що у пацієнтів із ЦД 2 типу гларгін-300 та гларгін-100 забезпечують однакове зниження рівня Hb_{A1c} і глукози плазми натягше через 6 міс лікування (рис. 4). Схожі результати були отримані в популяції хворих на ЦД 1 типу в дослідженні EDITION-4. Подальше спостереження за учасниками досліджень EDITION-1 і -2 продемонструвало стабільний глікемічний контроль і через рік лікування.

Що стосується безпеки, то Тожео показав значні переваги. Згідно з результатами досліджень EDITION-1 і -2 лікування цим препаратом у пацієнтів із ЦД 2 типу супроводжувалося достовірним зниженням частоти підтвердженої та/або тяжкої гіпоглікемії (головна вторинна кінцева точка) в будь-який час доби і особливо вночі (рис. 5). Статистично значуще зменшення ризику гіпоглікемії спостерігалося незалежно від того, який критерій цього ускладнення застосовували (глюкоза у плазмі крові $\leq 3,9$ ммоль/л чи $\leq 3,0$ ммоль/л; рис. 6). Перевага Тожео щодо частоти нічних гіпоглікемій у пацієнтів із ЦД 2 типу зберігалася і після року лікування. У пацієнтів із ЦД 1 типу частота нічної гіпоглікемії була достовірно меншою в групі гларгіну-300 порівняно з гларгіном-100 протягом перших 8 тижнів лікування.

Збільшення маси тіла на тлі застосування гларгіну-100 було незначним (0,3-1,1 кг у різних дослідженнях), у групі Тожео – ще меншим, а у японських пацієнтів вага на тлі гларгіну-300 узагалі дещо знизилась. Стосовно виникнення інших небажаних явищ гларгіну-100 та гларгіну-300 показали зіставні результати.

Продовження на стор. 12.

Тожео СолоСтар – еволюція чи революція в інсулінотерапії? Базальний інсулін нового покоління відтепер в Україні

Продовження. Початок на стор. 10.

Субдослідження EDITION-1 і -2 були присвячені порівнянню ефективності та безпеки гнучких і фіксованих інтервалів дозування препарату Тожео. В реальному житті не кожен пацієнт зможе виконувати ін'єкцію в чітко визначений час щодня протягом багатьох років. Різноманітні об'єктивні обставини чи навіть проста забудькуватість пацієнтів можуть призводити до кількагодинної затримки виконання ін'єкції. У разі застосування базального інсуліну 24-годинної дії це може спричиняти неприйнятні коливання глікемії. Проте період напівжиття Тожео в півтора раза більший, ніж у гларгіну-100, що дало змогу припустити можливість більш гнучкого режиму дозування цього препарату. У ході субдосліджень EDITION-1 і -2 їхні учасники, що отримували гларгін-300, на 6-му місяці лікування були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для продовження терапії за однією зі схем:

- фіксована (кожна доза базального інсуліну вводиться щовечора в один і той самий час);
- гнучка (кожна доза інсуліну вводиться щовечора, але у зручний для пацієнта час у межах 6 год (24 ± 3 год), а протягом як мінімум 2 днів щотижня – через максимальні інтервали, тобто рівно на 3 год раніше або пізніше встановленого часу ін'єкції).

Відмінностей за показниками глікемічного контролю та частотою розвитку гіпоглікемії між групами з гнучкою або фіксованою схемами лікування не спостерігалося. Отже, Тожео СолоСтар дає змогу адаптувати час введення інсуліну до мінливих умов повсякденного життя (за необхідності ± 3 год).

Дослідження ефективності та безпеки Тожео СолоСтар не завершуються програмою EDITION. Професор Б.М. Маньковський зазначив, що інсулін гларгін-300 може бути корисним у популяції літніх пацієнтів із ЦД 2 типу, які особливо вразливі до гіпоглікемії та її негативних наслідків. Рандомізоване відкрите

багатоцентрове 26-тижневе трифазне дослідження у двох паралельних групах SENIOR було присвячене оцінці безпеки та ефективності гларгіну-300 порівняно з гларгіном-100 у літніх пацієнтів (віком ≥ 65 років) із ЦД 2 типу, який недостатньо контролюється на тлі іншої протидіабетичної терапії. Завершення дослідження очікується у червні 2016 року. Крім того, розпочато програму досліджень реальної клінічної практики використання Тожео СолоСтар (ACHIEVE CONTROL, REACH CONTROL, REGAIN CONTROL, що означає – досягти, посилити чи відновити контроль). Ці дослідження охоплюють понад 4500 дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу із США та Європи, а його попередні результати очікуються в 2017 році.

Підсумовуючи свій виступ, професор Б.М. Маньковський зазначив, що інсулін нового покоління Тожео СолоСтар забезпечує:

- зіставне із гларгіном-100 зниження рівня HbA1c у рандомізованих контролюваних дослідженнях з дизайном treat to target (лікування до досягнення мети);
- більш низький ризик підтверджені/тяжкої гіпоглікемії, особливо в нічний період, навіть під час ініціального періоду лікування при ЦД 1 та 2 типу;
- гнучкість, у разі необхідності, у виборі часу введення дози (у межах ± 3 год);
- зниження або нейтральний вплив на масу тіла;
- порівняну безпеку та добру переносимість у цілому.

Практичні аспекти застосування інсуліну Тожео СолоСтар

Завершили захід майстер-класи, які провели в регіонах провідні фахівці і які були присвячені практичним аспектам застосування Тожео СолоСтар.

Лікарі дізналися більше інформації про препарат, а саме:

- постачається у попередньо заповненій одноразовій шприц-ручці СолоСтар, що містить 450 ОД (1,5 мл розчину);

– ручку можна використовувати протягом 28 днів при температурі не більше 30°C, а закритою її можна зберігати до 30 міс при температурі від +2 до +8°C;

– голки не входять до упаковки, але Тожео СолоСтар сумісний із голками виробників «БД», «Інсомед», «Артсана», «Оуен Мамфорд»;

– препарат можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є необхідність, а от у дітей безпека та ефективність препарату ще не вивчені.

Що стосується безпосередньо виконання ін'єкцій, то Тожео СолоСтар не має суттєвих відмінностей від інших інсулінів. Препарат вводять підшкірно в ділянках черевної стінки, дельтоподібного м'яза чи стегна. Рівноважна концентрація досягається через 3-4 доби щоденного введення.

Особливості початку інсулінотерапії препаратом Тожео СолоСтар у різних клінічних умовах:

– хворі на ЦД 1 типу – стартова доза визначається індивідуально виходячи з загальної добової потреби в інсуліні;

– пацієнти ЦД 2 типу, що раніше не отримували інсулін, – стартова доза 0,2 ОД/кг;

– переведення з базального інсуліну, що вводиться один раз на добу, – 1:1.

– переведення з базального інсуліну, що вводиться два рази на добу, – доза Тожео СолоСтар становить 80% від раніше застосованої добової дози базального інсуліну.

Титрування дози здійснюють зазвичай один раз на тиждень (але не частіше, ніж кожні 3-4 дні).

Зручну ручку СолоСтар було дещо вдосконалено спеціально для інсуліну Тожео:

– вона має більшу місткість (450 ОД порівняно з 300 ОД у Лантус® СолоСтар);

– 1 клацання перемикача дози = 1 одиниця (не потрібен перерахунок дози);

– час утримання кнопки для введення необхідної дози зменшився з 10 до 5 с.

Насамкінець учасники конференції розібрали кілька клінічних ситуацій, у яких було б доречним призначення Тожео СолоСтар.

Підготувала Наталя Міщенко

3

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх
номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнодержавні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року

В борьбе с невидимой угрозой

Вручены дипломы ООН активистам по социальной защите, лечению участникам ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС и других ядерных аварий



19 мая в Министерстве здравоохранения Украины состоялось торжественное вручение дипломов ООН людям, внесшим огромный личный вклад в развитие радиационной медицины, защиту пострадавших в результате аварии на ЧАЭС и ядерных испытаний, выполнение международных программ. Почетные рейтинговые награды – дипломы с подписью Генерального секретаря ООН Пан Ги Муна – ученым передал советник-координатор межпарламентского сотрудничества ООН при Верховной Раде Украины Алексей Федорович Рыжков.

В числе 65 номинантов – известные врачи, директора и сотрудники учреждений Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренка НАМН Украины», Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины, Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»), медсанчасти № 5 (г. Славутич), а также активисты ВОО «Союз Чернобыль Украины», ВОО «Союз участников и ветеранов ядерных испытаний и военных учений с использованием ядерного оружия», ГП «НАЭК «Энергоатом», МБФ «Дети Чернобыля».

«Хочется выразить огромную благодарность украинским докторам, которые в столь сложных условиях делают все возможное и невозможное для улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни людей, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, ядерных испытаний и пр. Без их самоотверженного труда последствия катастроф оказались бы куда более масштабными. Надеемся, что вскоре в Украине европейским уровням будут соответствовать не только стоимость энергоносителей, но и качество медицинской помощи, степень оснащенности диагностической аппаратурой, подходы к финансированию», – отметил глава правления ВОО «Союз участников и ветеранов ядерных испытаний и военных учений с использованием ядерного оружия» Николай Васильевич Радченко. Он также проинформировал, что при уничтожении ядерного оружия Украина получила компенсацию в размере почти 2 млрд долларов благодаря наблюдателям-ядерщикам. 21 апреля был принят Закон Украины № 1339-VIII «Про внесення змін до Закону України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» щодо усунення дискримінаційного ставлення до громадян, які брали участь у ліквідації наслідків інших ядерних аварій, у ядерних випробуваннях та військових навчаннях із застосуванням ядерної зброї», который регулирует порядок выплат компенсаций и льгот этой категории населения, а также женам/мужьям умерших вследствие перечисленных причин. На сегодняшний день в Украине проживают 4186 человек (708 из них – инвалиды), пострадавших в результате ядерных испытаний и военных учений с использованием ядерного оружия (на Семипалатинском полигоне, Новой Земле и т. д.), а также 855 вдов.

Количество пострадавших от аварии на ЧАЭС в Украине оценивают в 2,1 млн. «Ни одна трагедия в мире не актуализирована в политических и членских организациях ООН настолько значимо, как авария на ЧАЭС. По данной теме принято 13 резолюций. 26 апреля состоялась внеочередная сессия Генеральной Ассамблеи ООН, посвященная 30-й годовщине со дня аварии на ЧАЭС, активно обсуждаются пути продолжения сотрудничества по снижению ее негативных последствий, возможность усиления донорской помощи членами ООН (всего – 193) наиболее пострадавшим регионам Украины и Республики Беларусь. В рамках Программы развития ООН ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЕСКО, МАГАТЭ, Мировым банком решено провести экспериментальную оценку степени радиационного загрязнения пострадавших вследствие аварии населенных пунктов (будет осуществляться радиодозиметрия, планируется составление перфокарт и т. п.), оценить размер необходимой финансовой помощи, потребности в материально-техническом оснащении медицинских учреждений, предоставление гуманитарной помощи учащимся школ. В сентябре с целью работы над проектом Украина посетят 12 зарубежных экспертов. Планируется, что длительность такой оценки составит 8-12 мес. Глобальная цель программы – оказать реальную помощь населению в городах и селах, улучшить качество медицинской помощи не только в ведущих научных институтах страны, но и в фельдшерско-акушерских пунктах, поликлиниках, больницах «на местах», перейти от теоретических вопросов к прикладным», – подчеркнул А.Ф. Рыжков.

Коллектив «Медицинской газеты «Здоровье Украины» искренне поздравляет с получением этой почетной награды:

- Николая Дмитриевича Тронько;
- Юрия Ильича Кундиева;
- Анатолия Викторовича Руденко;
- Василия Васильевича Лазоришица;
- Валентину Ивановну Химич;
- Валерия Александровича Рудакова;
- Алину Михайловну Романенко;
- Юрия Геннадьевича Антипкина;
- Татьяну Ивановну Богданову;
- Николая Ивановича Лисяного;
- Ирину Владимировну Степаненко;
- Ольгу Александровну Бобyleву;
- Петра Васильевича Ющенко;
- Михаила Федоровича Онищенко;
- Елену Петровну Настенко;
- Раису Пантелеимоновну Павлюк;
- Наталью Ивановну Олофинскую;
- Жанну Николаевну Берестяну;
- Владимира Григорьевича Бабенко;
- Илью Ароновича Лихтарева;
- Виктора Григорьевича Баряхтара;
- Антонину Андреевну Мышковскую;
- Игоря Ивановича Грамоткина;
- Антона Григорьевича Наумовца

и всех врачей, ученых, гражданских активистов, которые уже столько лет мужественно противостоят невидимой, но такой опасной угрозе, как радиация. Желаем вам здоровья, сил, энтузиазма и вдохновения на этом нелегком пути, успехов, новых идей и благородных свершений!

Подготовила Ольга Радучич



**Шановні читачі, лікарі, колеги,
вітаємо Вас
з Днем медичного працівника!**

Трагічні події, що відбулися в Україні протягом останніх років, укотре довели: у медицині не буває «випадкових» людей. Ця складна і водночас надзвичайно благородна сфера діяльності поєднує лише відповідальних, чесних, порядних і чуйних спеціалістів, справжніх професіоналів, готових зробити все можливе й неможливе, у прямому і переносному значенні йти у вогонь і воду задля порятунку хворих.

Мужні, відчайдушні, терплячі, самовіддані та відважні українські лікарі стали надійним тилом, найгуманнішою армією нашої країни, активною скрізь: на полі бою, у госпіталях, пологових будинках, районних поліклініках та наукових інститутах.

Бажаємо кожному із Вас миру, сімейного затишку, прагнення та можливостей для самовдосконалення, добробуту, творчої реалізації, сприятливого клімату та дружньої атмосфери на роботі, безлімітного депозиту щастя у банку під назвою «Життя»...

Завжди зберігайте вірність обраному шляху, яким би нелегким він не виявився; щедро діліться мудростю і примножуйте кількість радості на планеті; будьте здоровими, оптимістичними, впевненими у завтрашньому дні, відкритими світу, щирими у прагненнях та нестримними у мріях.

І пам'ятайте: ЛІКАР – ЦЕ ЗВУЧИТЬ ГОРДО!

**З най теплішими побажаннями,
колектив «Медичної газети
«Здоров'я України»**

**Б.Н. Маньковский**

главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология», президент Украинской диабетической ассоциации, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Борис Маньковский: «Врачи должны иметь возможность получать новую, объективную, сбалансированную и взвешенную информацию»



Встречу с президентом Украинской диабетической ассоциации, главным внештатным специалистом МЗ Украины по специальности «Эндокринология», членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Борисом Никитичем Маньковским мы планировали еще весной, сразу же после проведения им уже ставшей традиционной международной конференции. Однако совпасть по времени удалось только сейчас. Это отнюдь не означало, что наше общение утратило эмоциональный фон. Скорее наоборот. Кроме уже подготовленных заранее вопросов за это время добавились и другие.

? Борис Никитич, в этом году исполнилось 30 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС. Какое значение имеет влияние радиации в качестве этиологического фактора патологии эндокринной системы на сегодняшний день?

— К сожалению, авария на ЧАЭС крайне негативно отразилась на показателях здоровья сотен тысяч людей, как принимавших участие в ее ликвидации, так и тех, кто проживал в непосредственной близости от очага аварии. Тем заболеванием, которое непосредственно связывают с аварией на ЧАЭС, по мнению Всемирной организации здравоохранения, является папиллярный рак щитовидной железы (ЩЖ). Исследования последствий влияния радиации на ЩЖ проводятся во всем мире по сей день, от Украины активное участие в таких совместных исследованиях принимают сотрудники ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Тем не менее остаются вопросы, требующие активного изучения.

Действительно, число случаев заболевания раком ЩЖ значительно повысилось. Но подобная статистика наблюдается не только в Украине и соседних странах. Не так давно я получил сведения о том, что в Соединенных Штатах Америки за последние годы выявлено увеличение случаев рака ЩЖ в несколько раз, а в Южной Корее — в 15 раз. Мы с вами прекрасно понимаем, что ни США, ни Южная Корея никакого отношения к Чернобылю не имеют, тем не менее факт остается фактом. Как считают многие ученые, это связано с тем, что врачи во всем мире стали более активно проводить скрининг и выявлять те случаи рака ЩЖ, которые ранее не учитывались. Стали более доступными методы диагностики, в частности ультразвуковое исследование (УЗИ), пункционная биопсия.

Второй вопрос, который волнует многих специалистов: что было бы с теми пациентами, если бы у них не был выявлен рак ЩЖ? Так вот, существует мнение, что очень многие случаи рака ЩЖ протекают достаточно благополучно, и вполне возможно, что у людей с невыявленным раком (по крайней мере, у многих из них) в жизни ничего не поменялось. Другое дело, что мы не знаем, как себя поведет опухоль в дальнейшем, будет ли она пассивной или агрессивной. Поэтому если диагноз «рак ЩЖ» все же поставлен, безусловно, такому пациенту требуется оперативное вмешательство, лечение и проведение реабилитационных мероприятий.

? Как известно, узловые образования ЩЖ различных размеров встречаются примерно у 50% населения. Как семейному врачу (участковому терапевту) определиться — в каких случаях таких «находок» пациенту необходима консультация эндокринолога? Каков алгоритм обследования таких больных при первичном выявлении узлов ЩЖ на УЗИ?

— Выявлять заболевание должен семейный врач, а уже в случае обнаружения узла такого пациента необходимо направить на УЗИ, на консультацию к эндокринологу. Особое внимание следует обращать на те случаи, когда узлы в диаметре составляют более 1 см, когда они имеют определенные эхографические ультразвуковые характеристики, подозрительные в плане рака ЩЖ. Такие узлы должны быть детально обследованы с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии.

? Согласно статистическим данным в последние 2-3 года в Украине отмечается новая волна тиреотоксикоза. С чем это связано? Какие профилактические меры должны осуществляться специалистами первичного и вторичного звена?

— Нельзя сказать, что в развитии тиреотоксикоза играют роль какие-то конкретные факторы, поскольку этиология данного заболевания до сих пор не изучена. Предполагают, что большое значение имеет фактор стресса, поскольку еще с момента описания тиреотоксикоза как заболевания известна его связь с нервными перегрузками. Последние несколько лет Украина, к сожалению, живет в состоянии постоянного стресса, и это не может не сыграть свою неблагоприятную роль.

Что касается профилактических мер, то в отношении тиреотоксикоза их не существует. Разве что в случае появления такой симптоматики, как похудение, потливость, сердцебиение, нарушение ритма сердца в виде фибрилляции предсердий, врачи должны проявить настороженность в отношении данной патологии и порекомендовать пациенту выполнить оценку уровня тиреотропного гормона.

? Актуальной и часто обсуждаемой темой среди медицинской общественности является проблема нервно-психических расстройств у пациентов с заболеваниями ЩЖ. В каких случаях следует трактовать эти явления как недостаточную эффективность применяемой терапии?

— Нервно-психические расстройства у пациентов с заболеваниями ЩЖ чаще всего проявляются на фоне тиреотоксикоза и гипотиреоза, что связано, как правило, с увеличением или снижением продукции гормонов ЩЖ. Поэтому трактовать такие проявления как недостаточную эффективность применяемой терапии было бы неверно.

? Сахарный диабет (СД) — это заболевание, демонстрирующее неуклонную тенденцию к росту. В связи с этим повышается и количество осложнений СД (ретино-, нефро-, энцефало-, нейропатии, диабетическая стопа и др.). Каковы современные принципы комплексной профилактики и терапии указанных состояний?

— К сожалению, СД широко распространен в мировой популяции, что предопределяет высокую частоту нарушений со стороны глаз, почек и т.д., ассоциированных с указанной патологией.

Среди современных принципов лечения СД главным остается снижение уровня глюкозы крови до целевых значений — до 7-7,2 ммоль/л или до 10 ммоль после еды. Только у ряда пациентов — пожилого возраста, с сердечно-сосудистыми заболеваниями — мы иногда идем на смягчение критериев: до 7,5-8 ммоль/л. Кроме того, необходим контроль других факторов риска, а именно: контроль артериального давления, веса, назначение статинов, обязательный профилактический осмотр стоп ног, обучение пациентов. Больным с СД рекомендовано 1 раз в год посещать кабинет диабетической стопы. То есть мы говорим о комплексности лечения, где контроль гликемии играет важную, но далеко не единственную роль.

? Как известно, в Украине существует проблема относительно низкой приверженности врачей к современным мировым и европейским рекомендациям, в том числе и в отношении курации пациентов с СД 2 типа.

— Ведущую роль в отношении того, что врачи не всегда четко следуют требованиям рекомендаций, играют проблемы экономического характера; в настоящее время они выступают на первый план. Даже тот факт, что метформин — препарат первого ряда для лечения больных с СД — не является дорогостоящим, не оказывает большого влияния на общую ситуацию, поскольку в нашей стране имеют место ограничения в плане доступности глюкометров, тест-полосок и т.д. Пациенты вынуждены покупать препараты за свои деньги, что также не способствует высокой приверженности к соблюдению рекомендаций врачей и мотивации специалистов придерживаться положений мировых согласительных документов.

? Как в нашей стране обстоят дела с немедикаментозной терапией СД 2 типа?

— Немедикаментозная терапия СД 2 типа — это действительно большая проблема, потому что многие врачи, и тем более пациенты, не воспринимают немедикаментозные методы лечения как нечто серьезное. Вместе с тем (и об этом нужно помнить!) диета, контроль веса, физические упражнения были и остаются краеугольным камнем в лечении пациентов с СД как 1, так и 2 типа. Если пациент не следует рекомендациям, не соблюдает диету, даже сахароснижающие препараты интенсивного действия и инсулиновая терапия не смогут обеспечить хороший контроль уровня глюкозы в крови.

? Основные показания для начала инсулиновой терапии (СД 1 типа, кетоацидоз, диабетическая кома, тяжелые инфекции) в принципе однозначны. Но вопрос назначения инсулиновой терапии пациентам с хроническими осложнениями СД 2 типа не всегда имеет простой ответ. В каких случаях врачу амбулаторного звена следует задуматься о необходимости подобной тактики?

— Инсулиновтерапия показана в том случае, когда невозможно достичь компенсации диабета при применении назначенных ранее сахароснижающих препаратов. Таких больных по решению и под наблюдением врача-эндокринолога переводят на инсулин. Случается, после назначения инсулиновтерапии у пациента в течение нескольких месяцев восстанавливается собственная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, и на какое-то время (а иногда на длительный период) он может отказаться от инсулиновтерапии.

Когда больному с серьезными сопутствующими заболеваниями или при хирургических вмешательствах назначается инсулин, это не означает, что инсулиновтерапия ему показана пожизненно. Инсулин — это не наркотик, зависимости к нему не возникает, и если есть возможность пациентам с СД назначить его временно, а потом по показаниям отменить, это обязательно должно широко использоваться в повседневной клинической практике.

? Расскажите о возможностях персонифицированной терапии и профилактики СД 2 типа на современном уровне. Для Украины сегодня — это скорее миф или реальность?

— Я бы не сказал, что для Украины это миф, поскольку у нас доступны все сахароснижающие препараты и есть возможность выбора. Другое дело, что пациенты вынуждены покупать лекарственные средства (кроме инсулина) за собственные деньги, что существенно ограничивает выбор. Что же касается профилактики диабета, то она не требует строгой персонификации. Контроль массы тела, физическая активность должны популяризоваться не на индивидуальном уровне, а в обществе в целом. Особенно это касается людей с такими факторами риска развития диабета, как ожирение, рождение крупного ребенка у женщин в анамнезе и т.д. Таким людям нужно рекомендовать строгое соблюдение профилактических мер.

? На сегодняшний день на государственном уровне большое внимание уделяется семейной медицине. На какие нюансы Вы как ведущий эндокринолог хотели бы обратить внимание врачей первичного звена, занимающихся лечением пациентов с эндокринной патологией?

— Уклон в сторону семейной медицины — это мировая тенденция. В Великобритании, США, Европе всегда так называемый GP (врач общей практики) — это ключевая фигура, первый специалист, к которому обращаются пациенты. Для Украины появление семейного врача я также не считаю новшеством, поскольку в нашей полуразрушенной, но все-таки пока живой медицине давно существует такое понятие, как участковый терапевт, а это тот же семейный врач. Подходы семейной медицины существовали в свое время в ведомственной медицине, на производствах, где каждый врач знал закрепленных за ним людей в лицо.

При этом я не являюсь сторонником того, чтобы на семейных врачей возложили слишком большие нагрузки, такие как гинекологический осмотр, педиатрические консультации и т.д. Каким бы грамотным, образованным и разносторонним ни был семейный врач, знать абсолютно все на высшем уровне он не сможет. Функция семейного врача, с моей точки зрения, должна заключаться в том, чтобы выявлять заболевание, организовывать профилактические мероприятия, осуществлять лечение наиболее распространенных патологий в рамках своей компетенции.

Если говорить конкретно об эндокринологии, то такими заболеваниями могут быть СД и гипотиреоз. СД 2 типа может корректироваться семейным врачом на том этапе, когда необходим прием метформина, производных сульфонилмочевины или их комбинаций. Если же больному требуется инсулин или новые современные препараты, о которых семейный врач еще не знает, такой пациент должен быть направлен на консультацию к эндокринологу. После консультации и назначенного лечения он возвращается к семейному врачу, который следит за соблюдением назначений и здоровьем пациента.

То же самое касается больных с гипотиреозом. Я не вижу проблемы в том, если после выявления заболевания, осмотра эндокринологом и назначения терапии такие пациенты продолжат лечение у врача семейной практики.

? В большинстве своих публикаций мы стараемся поднять вопрос выполнения унифицированных клинических и локальных протоколов. Как в этом плане обстоят дела непосредственно в специальности «Эндокринология»?

— Разработан протокол по лечению СД 2 типа (в данный момент находится в процессе пересмотра), а также протокол по лечению СД 1 типа у взрослых. Это те документы, которые утверждены, доступны для пользования и, надеюсь, полезны врачам в рутинной клинической практике.

Несколько месяцев назад мы написали письмо в Министерство здравоохранения Украины с предложением создать на местах рабочие группы по разработке других протоколов, в частности по заболеваниям щж, патологии надпочечников, привлечь к этому процессу ведущих специалистов из разных эндокринологических центров. К сожалению, до сих пор такие группы не созданы, соответствующего приказа нет. И даже протокол по лечению СД 2 типа, пересмотр которого с врачебной стороны уже завершен, до сих пор находится в кабинетах Минздрава и ожидает подписи.

Я говорю это не для того, чтобы покритиковать. Я прекрасно понимаю, что наши коллеги из ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», курирующие данный сегмент, загружены; что те несколько человек, которые задействованы в стандартизации медицинской помощи, чисто физически не справляются с таким валом работы, но от этого ситуация не становится лучше.

Соблюдаются ли локальные протоколы на местах? В ряде регионов Украины функционируют эндокринологические центры, где протоколы соблюдаются на должном уровне, однако так происходит не всегда. Не знаю, как в масштабах страны, но в сегменте эндокринологии произошла полная децентрализация. Этот факт можно было бы приветствовать, если бы не одно «но»: как главный специалист я практически не имею влияния на ситуацию на местах, со мной не согласовывается ни снятие, ни назначение областных специалистов. Я никоим образом не претендую на руководящие функции в этом плане, но, на мой взгляд, должна обеспечиваться взаимосвязь, что позволило бы сделать нашу работу лучше и качественнее.

? Вы один из очень немногих, кто активно сотрудничает с зарубежными специалистами, проводит международные конференции, образовательные курсы, старается, чтобы отечественные врачи получили новые знания, профессионально развивались. Удается? И какие планы у вас в этом направлении на будущее?

— Надеюсь, что удастся. Я получаю от этих конференций огромное удовольствие и удовлетворение. Все больше и больше врачей находят возможность приехать; специалисты слушают, записывают, активно задают вопросы, обсуждают... Поверьте, это не может не радовать. Я уверен, что врачи, прослушавшие лекции ведущих экспертов из Европы (а нам удается пригласить именно таких спикеров), узнают много нового. Мы стараемся проводить конференции в формате интерактивного общения, организуем workshop, практические занятия, в ходе которых врачи разбирают клинические ситуации, задают вопросы. Безусловно, такие занятия способствуют улучшению знаний. Кроме того, мы делаем это без коммерческой заинтересованности, без влияния фармацевтических компаний. Да, они принимают участие, спонсируют эти мероприятия, за что я им очень признателен, но при этом никоим образом не определяют содержание лекций, формат их проведения, то есть никакой промоции препаратов при этом не происходит. Врачи имеют возможность получать не просто качественную, новую, но и объективную, сбалансированную и взвешенную информацию, что очень важно.

В планах на следующий год — организация двух международных конференций. Уже достигнута

договоренность с Европейской ассоциацией по изучению СД о проведении очередного, седьмого по счету, образовательного курса. Есть идея установить для его участников возрастной ценз (обсуждается возраст до 40 или до 45) с целью стимулировать обучение именно молодежи. Такой курс запланирован на осень следующего года, а весной 2017 г. мы будем проводить конференцию Украинской диабетической ассоциации, которая также носит образовательный характер. Будут приглашены ведущие ученые из разных стран Европы и мира. В этом году в такой конференции приняли участие спикеры из Великобритании, Италии, Литвы, Венгрии, Словении.

Чем еще хочется похвастаться. Буквально на днях я получил уведомление, что две работы сотрудников нашей кафедры, поданные на рассмотрение для участия в Европейском конгрессе по изучению СД, прошли для устных докладов. Это, безусловно, положительный момент.

? Что Вас за последние год-два удивило или поразило в эндокринологии? Или никаких резонансных событий за это время не произошло?

— Нет, вы знаете, прорывы есть. Меня впечатлили результаты масштабного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME, оценившего эффективность использования эмпаглифлозина, механизма действия которого заключается в реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Показано снижение смертности на 30% и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Полученные результаты являются свидетельством того, что в нашей практике появляются препараты, способные не только снижать уровень глюкозы в крови, но и улучшать прогноз.

Меня продолжают поражать инновационные технологии, которые разрабатываются в мире, усовершенствованные системы инсулиновых помп. Кроме контроля и постоянного мониторирования глюкозы уже появилась возможность передачи показателей уровня глюкозы в крови на электронные гаджеты. Это особенно актуально для людей с СД 1 типа, ведь, как правило, это молодые люди, с легкостью овладевающие новыми технологиями. «Умные» инсулиновые помпы уже не только блокируют подачу инсулина при низком уровне глюкозы, они регистрируют тенденцию падения глюкозы и замедляют поступление инсулина на начальном этапе снижения концентраций глюкозы. Так что сейчас инженерная мысль пытается копировать в технологиях для лечения больных поджелудочную железу в норме, как ее создал Господь или природа. Да, пока этих технологий в Украине нет, но я уверен, что в скором будущем они появятся. Надеемся, уже в ближайшее время такой прибор, как искусственная поджелудочная железа, будет разработан.

? Вы упомянули масштабное клиническое исследование. Скажите, украинские специалисты, эндокринологические центры участвуют в многоцентровых испытаниях?

— Конечно. И не только кафедра, которую я имею честь возглавлять, но и другие кафедры, эндокринологические центры. Участие в таких исследованиях — это хороший опыт системности, умения работать по западным стандартам, что, несомненно, очень важно. При этом мы далеко не всегда можем высказать свое мнение о том или ином препарате, поскольку чаще всего такие исследования являются двойными слепыми (о том, какое средство назначено, не знают ни врачи, ни участники). Не «ослепляются» только инсулины. Поэтому в плане клинического или научного совершенствования участие в таких исследованиях специалистам не очень интересно.

? Вы смотрите в будущее с оптимизмом?

— К сожалению, не всегда. Тем не менее я понимаю, что если не стараться и не прилагать усилия, никаких подвижек вперед и прорывов в эндокринологии не будет. Мы стараемся...

Подготовила Эльвира Сабадаш

Ситагліптин в ліченні СД 2 типу: подвідмінні ітоги першого десятиліття

Даже самі первісні сахароснижаючі препарати – бигуаниди і производні сульфонілмочевини – обладали потужним сахароснижаючим ефектом, але це, к сожалінню, не обіспечило человечеству даже тактическої перемоги над сахарним діабетом (СД) 2 типу. **Что же помешало взяти под контроль это заболевание?** Прежде всего, побочні ефекти препаратов. **Із-за риска лактатазидоза врачи на несколько десятиліть отложили в долгий ящик бигуаниди, а применению производных сульфонілмочевини в дозах, необходимых для достижения контроля, препятствовала гипогликемія. Были и некоторые другие причины, в частности более сложный, чем казалось изначально, патогенез заболевания, включающий не только инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина. Значимую роль сыграл и прогрессирующий характер СД 2 типа, что требует периодической интенсификации терапии с добавлением новых сахароснижающих средств. Поэтому поиск эффективных, но в то же время безопасных и имеющих альтернативный механизм действия противодіабетических препаратов продолжался.**

Первым за многие десятилетия инновационным классом сахароснижающих средств после бигуанидов и производных сульфонілмочевинами стали інгібітори ділпептидилпептидази-4 (ДПП-4). Механізм дії цих препаратів основан на підвищенні активності інкретінових гормонів, таких як глукагоноподібний пептид-1 і глукозозависимий інсулинотропний поліпептид, путем блокування ферменту, який інактивізує їх. Наибільше зображення представителем цього класу препаратів на сьогодні являється Янувія (ситагліптин, MSD). О її перевагах, накопленній за последние 10 років доказательній базі ефективності і безпеки, особливостях застосування у різних категоріях больних і перспективах більшого застосування в Україні ми розповіли ведучих спеціалістів нашої країни.



О предпосылках успеха ситагліптина в мире и причинах менее широкого его использования в нашей стране рассказал член-корреспондент НАН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология», заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

Борис Никитич, какое место занимают ингибиторы ДПП-4 в лечении СД 2 типа в экономически развитых странах мира и чем оно обусловлено?

– В последние годы ингибиторы ДПП-4 широко применяются в мире, особенно в странах Европы, Северной Америки, Японии. Безусловно, лидером среди сахароснижающих препаратов, которые назначают пациентам с СД 2 типа, остается метформин, однако наблюдается четкая тенденция к снижению частоты использования производных сульфонілмочевин и росту количества назначений более новых классов препаратов, в первую очередь ингибиторов ДПП-4. Так, по данным маркетингового агентства Cegedim Strategic Data, в 2013 году среди всех назначенных пациентам с СД 2 типа сахароснижающих средств на долю ингибиторов ДПП-4 приходилось: в США – 11%, в Великобритании – 13%, в Канаде – 20%, в Японии – 54%.

Причиной роста популярности ингибиторов ДПП-4 в мире является оптимальное соотношение эффективности и безопасности. При достаточно хорошей сахароснижающей активности препараты этого класса характеризуются низким риском гипогликемии, нейтральностью в отношении массы тела и в целом хорошо переносятся пациентами. Наиболее важное преимущество ингибиторов ДПП-4 перед другими сахароснижающими средствами – низкий риск гипогликемии – обусловлено особенностями механизма их сахароснижающего действия. Доказано, что стимуляция секреции инсулина, вызываемая ингибиторами ДПП-4, является глукозозависимой, то есть чем выше уровень гликемии, тем сильнее эффект. При этом уровень глукозы в крови снижается до нормальных значений, но не ниже, поскольку инкретинопосредованная стимуляция секреции инсулина прекращается при уменьшении уровня глукозы крови до 4,4 ммоль/л. Тем самым сокращается риск гипогликемии.

Какому ингибитору ДПП-4 отдают предпочтение зарубежные эндокринологи?

– Наиболее широко назначаемым ингибитором ДПП-4 в мире является самий первый представитель этого класса – ситагліптин, внедрений в клиническую практику около 10 лет назад. Так, с октября 2006 г. по февраль 2016 г. в мире было выписано 94,1 млн рецептов на этот препарат.

Кроме этого, ситагліптин является и наиболее изученным ингибитором ДПП-4. В многочисленных исследованиях он продемонстрировал эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами.

В исследованиях, в которых ситагліптин сравнивали с плацебо, он обеспечивал снижение уровня гликозилированного гемоглобина

(HbA1c) в среднем на 0,6–0,8%, но при этом не способствовал повышению массы тела и не был связан с существенным увеличением частоты гипогликемических эпизодов, как, например, препараты сульфонілмочевини. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании V. Mohan и соавт. (2009) с участием 530 пациентов с СД 2 типа и исходным уровнем HbA1c ≥7,5% и ≤11%, в котором изучали эффективность и безопасность ситагліптина в монотерапии, его прием в течение 18 недель привел к снижению

HbA1c на 1% ($p < 0,001$), гликемии натощак на 1,7 ммоль/л и постпрандиальной гликемии на 3,1 ммоль/л по сравнению с плацебо. К концу исследования в группе ситагліптина достоверно большее количество пациентов достигли целевого уровня HbA1c (20,6% в группе ситагліптина vs 5,3% в группе плацебо, соответственно).

Необходимо подчеркнуть, что ситагліптин оказался эффективным у разных категорий пациентов, включая лиц пожилого и старческого возраста, без каких-либо дополнительных рисков. Например, N. Barzilai и соавт. (2011) показали, что ситагліптин характеризуется высокой эффективностью у пожилых лиц с СД 2 типа (средний возраст участников составил 72 года), у которых он обеспечивал снижение HbA1c в среднем на 0,7% по сравнению с группой плацебо при сопоставимой общей частоте нежелательных явлений.

Добавление ситагліптина к метформину также ассоциировалось с существенно меньшей частотой гипогликемических состояний в сравнении с препаратами сульфонілмочевини, приводило к более длительному контролю гликемии и, соответственно, продлевало время до интенсификации лечения. Так, в исследовании M.A. Nauck и соавт. (2007), в котором сравнивали ситагліптин и глипизид в их комбинации с метформином, через 52 недели лечения снижение HbA1c составило 0,67% в обеих группах, а доля

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. MSD не рекомендує застосовувати продукти в цілях, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях).

Янувія (ситагліптин)

Реєстраційне посвідчення №UA/9432/01/01; UA/9432/01/02; UA/9432/01/03 від 08.02.2014 р.

Склад: 1 таблетка, вкрита плівкою оболонкою, містить ситагліптину фосфат гідрату еквівалентно 25, 50 або 100 мг ситагліптина; **Показання:** Дорослим пациентам з цукровим діабетом 2-го типу препарат Янувія показаний для підвищення контролю гликемії: як монотерапія, коли стан хворого не контролюється належним чином за допомогою лише дієт та фізичних навантажень і яким не можна застосовувати метформін через протилежність або непереносимість; як подвійна пероральна терапія в комбінації з: метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з однім лише метформіном не забезпечують належного контролю гликемії; сульфонілмочевину, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з максимальною переносимою дозою однієї тільки сульфонілмочевини не забезпечують належного контролю гликемії і коли не можна застосовувати метформін через протилежність або непереносимість; агостіном гамма-рецептора, активатора пропілераферії пероксісону (PPARγ) (тобто тіазоліпідинону), коли застосування агостіна PPARγ є доціальним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним тільки агостіном PPARγ не забезпечують належного контролю гликемії; як потрійна пероральна терапія в комбінації з: сульфонілмочевиною та метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю гликемії; агостіном PPARγ та метформіном, коли застосування агостіна PPARγ є доціальним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю гликемії; Протипоказання: Підвищена чутливість до ситагліптину фосфату, метформіну гідрохлориду або будь-якого іншого компонента препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична кетонемія. Нікірова недостатність піомірного або тяжкого ступеня (кілерен креатиніну < 60 мілілітрами). Гострі стани, що можуть впливати на функцію нірок: дегідратація, тяжкі інфекції, шок, внутрішньосудинне введення іодомісінів контрастних речовин. Гострі або хронічні захворювання, що можуть привести до гіпоксії тканин, такі як серцева або легенева недостатність, нещодавно перенесений інфарт міокарда, шок. Порушення функції печінки. Гострі алкогольна інтоксикація, алкоголь. Період годування трудно. Цукровий діабет I типу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії:** Алкоголь. Гострі алкогольна інтоксикація асоціється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Янувія слід уникати прийому алкоголя і лікарських засобів, що містять спирт. Діуретичні засоби. Діуретичні засоби особливо пільгово діючі діуретики, можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нірок. Внутрішньосудинне застосування для радіолігічних досліджень іодомісінів контрастних речовин може викликати ніркову недостатність, що призводить до накопичення метформіну і ризику розвитку лактоацидозу. Тому застосування Янувія слід припинити до або під час дослідження і не повторювати протягом 48 годин після повторного дослідження функції нірок та іх нормалізації (див. розділ « Особливості застосування »). Особливості застосування: Гострі панкреатит. Прийом інгібіторів DPP-4 асоціється з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пациєнт слід проінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту – постійний сильний біль у животі. Купрування симптомів панкреатиту спостерігається після відміннії ситагліптину (з підтримуючою терапією або без неї), але повідомляється про дуже рідкі випадки некротичного або геморагічного панкреатиту та/або смерті. У разі підоіди застосування панкреатит слід припинити застосування препарату Янувія та інших лікарських засобів, що можуть спровокувати гострій панкреатит. Пациєнт з історією панкреатиту слід проявляти обережність. Лактоацидоз. Лактоацидоз є дуже рідким поширенням, але серйозним становимою проблемою. Гліпоглікемія не розвивається при лікуванні тільки Янувієм за звичайних обставин, однак можлива на тлі голодування, після значного фізичного навантаження без подальшої компенсації витрачених калорій або при одночасному прийомі іншої глюкогенічні препаратів (похідних сульфонілмочевини та інсуліну) або алкоголя. Функція нірок. Метформін і ситагліптин виводяться переважно нірками. Ризик пов'язаного з метформіном лактоацидозу підвищується при прогресуванні ніркової недостатності, тому необхідно регулярно визначати концентрацію креатиніну сироватки. Хірургічні відчайдії. Оскільки препарат Янувієм містить метформін, слід припинити лікування за 48 годин до проведення планового хірургічного відчайдії з загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Прийом Янувія повинен відбутися не раніше ніж через 48 годин після лікування підтвердженої нормальної функції нірок. Застосування іодомісінів контрастних препаратів. Внутрішньосудинне введення контрастних речовин на основі йоду у пацієнтів, які застосовували метформін, може призвести до ніркової недостатності, що асоцієється з лактоацидозом. Тому прийом Янувієм тимчасово припиняється перед проведеним радіологічним дослідженням і повинен повторюватися не раніше ніж через 48 годин за умови лабораторного підтвердження нормальної функції нірок. **Застосування у період вагітності або годування грудю:** Гавініт. Належаних даних щодо застосування ситагліптина вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах проімовінствували ризик зростання вагітності високих доз ситагліптину. На явні обмежені дани, які вказують на те, що застосування метформіну жінкам вагітності не асоцієється із підвищеним ризиком вроджених аномалій розвитку плода/дитини. Дослідження метформіну на тваринах не демонструють шкідливого впливу препаратурі на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, пологи чи постнатальний розвиток. Янувіт не слід застосовувати під час вагітності. Якщо пацієнка бажає завагітніти або вже завагітніла, лікування Янувієм необхідно якомога скоріше припинити та перейти на інсулінотерапію. Годування грудю. Метформін у невеликих кількостях виділяється у грудне молоко людини. Невідомо, чи проникає ситагліптин у грудне молоко. Тому Янувіт не можна застосовувати жінкам у період годування грудю. **Діти:** Безпека та ефективність препарату Янувіт для дітей та підлітків (відомі 18 років) не вивчали. **Побічні реакції:** Не проводилися клінічні дослідження терапії препаратом Янувіт, проте було продемонстровано біоактивність і метформіну, які застосовують спільно (див. розділ « Дармоацієві характеристики »). Повідомляється про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомляється про гіпоглікемію при застосуванні препаратурі в комбінації з сульфонілмочевиною (13,8%) та інсуліном (10,9%). **Категорія відпуску:** За рецептот.

Янумет (ситагліптин, метформіну гідрохлорид)
Реєстраційне посвідчення № UA/11003/01/01; UA/11003/01/02; UA/11003/01/03 від 04.08.2015 р.

Склад: 1 таблетка, вкрита плівкою оболонкою, містить ситагліптину фосфат моногідрату еквівалентно 50 мг ситагліптину та 500 мг або 850 мг, або 1000 мг метформіну гідрохлориду; **Показання:** Для лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом II типу: Янумет показаний як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень для підвищення контролю над гликемією у пацієнтів, у яких не досягається адекватного контролю на фоні метформіну на максимальному переносимій дозі, а також пацієнтів, які уже отримують лікування комбінацією ситагліптина та метформіном. Янумет показаний у комбінації з похідними сульфонілмочевинами (комбінація трьох препаратів) як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень пацієнтам, у яких не досягається адекватного контролю на фоні терапії метформіном у максимальному переносимій дозі та сульфонілмочевиною. Янумет показаний у комбінації з агоністами гамма-рецепторів, що активуються проліфератором пероксісону (PPARγ) (наприклад тіазоліпідиноном) (комбінація трьох препаратів) як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень пацієнтам, у яких не досягається адекватного контролю на фоні терапії метформіном у максимальному переносимій дозі та агостіном PPARγ. Янумет також показаний пацієнтам, які приймають інсулін (комбінація трьох препаратів), як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень пацієнтам, у яких не досягається адекватного контролю на фоні терапії метформіном у максимальному переносимій дозі та сульфонілмоч

пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, – 63 и 59% соответственно. В то же время количество пациентов, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии, было в несколько раз выше в группе глипизида (32 vs 5%; p<0,001). R. Arechavaleta и соавт. (2011) сравнили ситаглиптин с глиметиридом при добавлении к метформину и показали сопоставимую сахароснижающую эффективность при значительно большей частоте гипогликемий в группе глиметирида (22 vs 7% в группе ситаглиптина; p<0,001). Также следует обратить внимание на то, что средняя масса тела больных увеличилась на 1,2 кг в группе глиметирида и уменьшилась на 0,8 кг в группе ситаглиптина.

Изучена также возможность применения ситаглиптина в комбинации с инсулином. Это позволяет существенно сократить дозу инсулина и, следовательно, минимизировать риск ассоциированных с инсулинотерапией нежелательных явлений – гипогликемии и прибавки веса.

Стоит отметить, что безопасность сахароснижающих препаратов подразумевает не только низкий риск гипогликемии и увеличения массы тела. Очень важным аспектом является влияние на сердечно-сосудистые исходы. Как известно, в 2008 г., после отзыва с рынка розиглитазона в связи с обнаруженными у него неблагоприятными кардиоваскулярными эффектами, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) обязало производителей новых сахароснижающих средств проводить проспективные клинические исследования по изучению их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности. В целом ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали высокую кардиоваскулярную безопасность за исключением одного «но» – повышения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности при применении некоторых препаратов данного класса. Так, саксаглиптин в исследовании

SAVOR-TIMI 53 достоверно повышал риск этого неблагоприятного события (на 27% по сравнению с плацебо). Подобная тенденция была отмечена и для алоглиптина в исследовании EXAMINE. К счастью, эта часть не коснулась ситаглиптина, который в масштабном исследовании TECOS показал полную кардиоваскулярную безопасность, включая отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу этого патологического состояния.

Что касается других нежелательных явлений, то объединенный анализ 19 контролируемых исследований ситаглиптина с участием более 10 тыс. пациентов (S.S. Engel et al., 2013) показал отсутствие повышения риска онкологической патологии и панкреатита на фоне терапии ситаглиптином. Напомним, что ранее высказывались некоторые опасения, связанные с возможным повышением риска перечисленных выше заболеваний при использовании препаратов с инcretиновым эффектом.

Как часто назначают ситаглиптин и другие ингибиторы ДПП-4 украинские врачи?

– Несмотря на клинические преимущества ингибиторов ДПП-4, частота применения препаратов данного класса в Украине все еще невелика. В структуре назначений лидируют метформин и препараты сульфонилмочевины, что связано в первую очередь с экономическими причинами. Ведь среди производных сульфонилмочевины значительная доля по-прежнему приходится на глибенкламид, профиль безопасности которого вызывает много вопросов. Но этот препарат самый дешевый, и именно по этой причине его выбирают многие пациенты. Любые инновационные лекарственные средства, в том числе ингибиторы ДПП-4, являются более дорогостоящими, поэтому менее доступны широкому кругу пациентов.

Можно ли изменить сложившуюся ситуацию?

– Поскольку в нашей стране лишь небольшое количество пациентов обеспечиваются пероральными сахароснижающими препаратами за счет государства, основным вариантом решения проблемы может быть уменьшение цены на инновационные препараты. На такой социально-ответственный шаг решилась компания MSD, заявив о снижении стоимости комбинированного препарата Янумет (ситаглиптин + метформин, MSD) в 2 раза. Это поможет большему числу украинских пациентов получать современную сахароснижающую терапию.

Также врачи должны сами понимать и объяснять пациентам, что затраты на терапию СД 2 типа не ограничиваются только покупкой сахароснижающих средств. Существенную долю в структуре расходов составляют затраты на лечение острых и хронических осложнений диабета, в том числе на купирование гипогликемических состояний и ликвидацию их последствий. Поэтому применение ситаглиптина может оказаться в фармакоэкономически более выгодным, чем лечение более дешевыми препаратами сульфонилмочевины, в первую очередь за счет сокращения риска гипогликемии. Так, например, по данным Laires P. и соавт. (2014) в Европе стоимость одного эпизода тяжелой гипогликемии, потребовавшего госпитализации, в среднем составляет около 3 тыс. евро и может варьироваться от 230 евро до более чем 26 тыс. евро. Стоимость сахароснижающей терапии за год значительно меньше этих сумм. А.Ю. Куликов и соавт. сравнили расходы на лечение пациентов с СД 2 типа комбинациями ситаглиптин + метформин и препарат сульфонилмочевины + метформин и показали в целом сопоставимые общие затраты на лечение (разница составила всего 7,7%). Но при этом доля затрат на собственно лекарственные препараты составляла 53 и 11% соответственно, что свидетельствует о более высоком бремени отдаленных последствий (гипогликемии, осложнений сахарного диабета второго типа, перехода на инсулинотерапию) в группе сульфонилмочевины.



О практических аспектах ведения пациентов с СД 2 типа и в частности о влиянии сопутствующей патологии на принятие клинических решений мы побеседовали с проректором по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Александром Викторовичем Бильченко.

Александр Викторович, какие особенности течения СД 2 типа необходимо учитывать при назначении лечения пациентам?

– Прежде всего, следует отметить, что СД 2 типа – это не только хроническое, но и неуклонно прогрессирующее заболевание. Врачи должны постоянно помнить об этом и своевременно интенсифицировать лечение при утрате контроля над заболеванием. К сожалению, в реальной клинической практике мы наблюдаем значительную инерцию врачей, которые добавляют второй, а затем и третий сахароснижающий препарат только при выраженной декомпенсации. В то же время в соответствии с современными рекомендациями усиление лечения необходимо уже тогда, когда текущая терапия в течение 3 мес не обеспечила достижение или поддержание целевого уровня HbA1c (7% для большинства больных). В случае исходно выраженной декомпенсации СД на момент его выявления целесообразно сразу начинать терапию с комбинации сахароснижающих средств.

Следующий акцент необходимо сделать на том, что СД описан не столько гипергликемией как таковой, сколько развитием отдаленных макро- и микроваскулярных осложнений. Ну а поскольку СД 2 типа в течение многих лет протекает бессимптомно, уже на момент его выявления у части пациентов обнаруживаются хронические осложнения. С увеличением длительности заболевания их частота еще больше возрастает. При этом важно понимать, что при наличии сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний и диабетической болезни почек, прогноз у больных СД значительно ухудшается. В целом риск смерти от любой причины у больных СД повышен в 2 раза, сердечно-сосудистой – в 3 раза по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена, а продолжительность жизни на 12-14 лет меньше, чем в общей популяции.

Столиця отметить, что макрососудистые осложнения (ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, инсульт) развиваются значительно раньше, чем микроваскулярные, и являются основной причиной смерти больных СД. Так, примерно 75-80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых катастроф. В связи с этим все международные экспертные группы определили снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как основную цель лечения пациентов с СД.

Какими критериями должен руководствоваться врач при выборе сахароснижающей терапии для пациента с СД 2 типа и какое влияние на выбор оказывает наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии?

– В последние годы наблюдается изменение приоритетов в выборе антигипергликемических препаратов со смешением фокуса с достижения контроля уровня глюкозы в плазме на влияние на исходы, то есть на смертность и частоту осложнений.

Продолжение на стр. 18.



Ситагліптин – єдиний з інгібіторів дипептидилпептидази-4^{1,2}, нагороджений премією Галена:
в 2007 році – премія Галена США
в 2008 році – премія Галена Великобританія
в 2008 році – премія Галена Нідерланди

В 2012 році препарати ЯНУВІЯ/ЯНУМЕТ були удостоєні звання «Препарати року» від видання Med Ad News³

MedAdNews

Янумет
(ситаглиптин/метформін)

Виражене зниження рівня HbA1c при застосуванні комбінації ситагліптина + метформін, стабільна вага та низький ризик гіпоглікемії у порівнянні із комбінацією сульфонілсечовина + метформін⁴



Матеріал затверджений до друку: квітень 2016 р. Матеріал дійсний до: квітень 2018 р. DIAB-1179392-0002. Авторські права компанії © 2016 TOB «UA «Про-Фарма».

Всі права захищені. Якщо у Вас з'явилися питання щодо продуктів МСД, Ви можете звернутися до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, www.msd.ua, www.medical-msd.com

Зателефонувати: тел.: +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81.

Написати: medinfo@merck.com

1. <http://www.prixgalien.com/en/02/03/4/the-netherlands.htm>
2. <http://www.pharmiweb.com/Features/Januviamilestones.pdf>
3. http://www.pharma vox.com/images/pdf/Januvia_0712.pdf
4. Nauck MA, Meining G, Sheng D, et al; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled: on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194–205.



Ситаглиптин в лечении СД 2 типа: подводим итоги первого десятилетия

Продолжение. Начало на стр. 16.

Эта смена парадигм связана с публикацией в 2008 году результатов ряда известных диабетологических исследований, таких как ACCORD, ADVANCE и VADT. Они показали, что последствия снижения уровня глюкозы в крови могут быть очень разными вплоть до увеличения смертности пациентов с СД. Причина этого состоит в том, что некоторые антигипергликемические препараты обладают серьезными нежелательными эффектами, такими как увеличение массы тела (и связанное с этим усиление инсулино-резистентности) и особенно повышение риска гипогликемии, которая, по заключению экспертов ADA, является независимым фактором риска смерти больных СД. Отдельного внимания заслуживают так называемые немые эпизоды гипогликемии. Опубликованные недавно исследования показали, что они в 3 раза увеличивают риск бессимптомной ишемии миокарда, которая, в свою очередь, может спровоцировать развитие инфаркта миокарда или даже внезапную смерть больного.

В связи с тем, что некоторые сахароснижающие препараты могут повышать сердечно-сосудистую смертность, FDA обязало производителей новых антигипергликемических препаратов проверять их кардиоваскулярную безопасность в крупных рандомизированных исследованиях.

Хочу подчеркнуть, что особенно актуален вопрос сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств у пациентов с уже имеющейся сопутствующей кардиоваскулярной патологией. К выбору терапии у таких больных следует подходить с особой осторожностью.

По данным крупных рандомизированных исследований, наиболее низким риском гипогликемии и наиболее высоким уровнем кардиоваскулярной безопасности обладают метформин, препараты с инкретиновым эффектом (в первую очередь ингибиторы ДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Недавно закончившееся исследование TECOS подтвердило высокий уровень кардиоваскулярной безопасности одного из наиболее широко применяемых ингибиторов ДПП-4 – ситаглиптина. Отдельно изучался вопрос о его влиянии на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, которая была повышена при применении другого ингибитора ДПП-4 саксаглиптина в исследовании SAVOR-TIMI 53. Однако

исследование TECOS показало, что ситаглиптин в отличие от саксаглиптина не повышает частоту такого нежелательного явления.

Безопасен ли ситаглиптин при наличии другой сопутствующей патологии, например болезни почек или печени?

Очень важным преимуществом ситаглиптина является возможность его применения при диабетической болезни почек, в том числе у больных на гемодиализе. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у лиц с диабетической болезнью почек вынуждает врачей корректировать дозы инсулина и ряда других антигипергликемических средств из-за их кумуляции и риска гипогликемии, а также ограничивает использование некоторых препаратов, например метформина, из-за опасности развития лактоацидоза. Под большим вопросом остается возможность применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с патологией почек, поскольку их эффект уменьшается пропорционально снижению СКФ. В отношении ингибиторов ДПП-4 эксперты Американской диабетической ассоциации и Национального почечного фонда США сделали заключение, что они «...имеют потенциальные преимущества у больных с диабетической болезнью почек, поскольку при их применении наблюдается более низкий риск гипогликемии и они нейтральны в отношении массы тела больных...». При легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы ситаглиптина не требуется, а при тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) ее следует уменьшить вдвое – до 25 мг/сут. У этих больных такая доза обеспечивает сахароснижающий эффект, сопоставимый с 50 мг у лиц без поражения почек.

Кроме того, ситаглиптин можно применять при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести. Также следует отметить, что препарат не оказывает негативного влияния на костную ткань и не вызывает развитие остеопороза. Мета-анализ, проведенный в 2011 г. М. Monami и соавт., показал, что ингибиторы ДПП-4 по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами снижают риск развития переломов (ОР 0,6; $p=0,045$) в отличие от глитазонов и инсулина, которые этот риск увеличивают.

Какие еще факторы следует учитывать при выборе сахароснижающих препаратов?

– Достаточно важными критериями выбора являются хорошая переносимость и удобство применения. Понятие переносимости препарата обычно используют отдельно от безопасности и подразумевают под этим термином частоту побочных эффектов, не несущих угрозы здоровью и жизни, но влияющих на ее качество и приверженность к лечению. Ситаглиптин хорошо переносится пациентами, в частности характеризуется низкой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем он может быть препаратом выбора у больных с непереносимостью метформина. Например, в исследовании TECOS подавляющее большинство пациентов успешно завершили лечение с очень низкой частотой досрочного выбывания, что свидетельствует о хорошей переносимости ситаглиптина и высокой приверженности пациентов к лечению. Кроме того, ситаглиптин применяют всего один раз в сутки, что положительно сказывается на комплайенсе.

При ведении пациентов с коморбидностью еще одним важным критерием выбора помимо отсутствия негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний является отсутствие межлекарственных взаимодействий. Ситаглиптин в отличие от других ингибиторов ДПП-4 не метаболизируется в печени (для него характерна исключительно почечная экскреция) и не имеет клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Поэтому он может быть препаратом выбора для пациентов с сопутствующей патологией, принимающих ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики и другие препараты.

Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах (изданиях).
Настоящая информация предоставлена Компанией в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения.
Информация, относящаяся к любому продукту(ам) может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации до назначения.

Материал утвержден к печати: июнь 2016 г.

Материал действителен до: июнь 2018 г. DIAB-1186406-0000.
Если у вас появились вопросы относительно продуктов MSD, пишите нам по следующему адресу: medinfo@merck.com либо обращайтесь на www.medical-msd.com: МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Николая Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038, www.msd.ua

Написать: medinfo@merck.com
Позвонить: +38 (044) 393 74 80,
F: +38 (044) 393 74 81.
©2016 ООО «УА «ПРО-ФАРМА».
Все права защищены.



Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Київ, ул. Механізаторів, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Диабетология, тиреоидология,
метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Також даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компаний, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Диабетология, тиреоидология, метаболические расстройства»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Диабетология, тиреоидология, метаболические расстройства»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

3

Чорнобильська катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому

26 квітня виповнилося 30 років з моменту аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) – катастрофи, що вважається найбільшою за всю історію ядерної енергетики як за кількістю потерпілих людей, так і за економічним збитком. Більш того, за масштабами рукоятворного забруднення екосфери Чорнобильська катастрофа взагалі не має аналогів серед усіх трагедій, які пережило людство. І на жаль, питання Чорнобиля досі не закрите. Ще не одне покоління українців відчує на собі дію радіоактивних викидів, що мали місце в перші дні аварії. Отже, тема медичних наслідків аварії на ЧАЕС не втрачеє своєї актуальності, і напередодні 30-ї річниці українські вчені та гості з закордону зібралися на Міжнародній науковій конференції «Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи – тридцять років потому», щоб обговорити набутий досвід. Чимало доповідей, що прозвучали в межах цього наукового заходу, стосувались патології щитоподібної залози (ЩЗ) – органу, найбільш чутливого до радіоактивних ізотопів йоду. Огляд кількох з них пропонуємо нашим читачам.

Про зв'язок аварії на ЧАЕС з ростом поширеності раку ЩЗ у дітей в Україні розповів директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», академік НАН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько.



Доповідач нагадав, що більше 80% радіоактивних ізотопів, що потрапляють в атмосферу після вибуху атомного реактора, становлять ізотопи радіоактивного йоду (I^{131}), який в організмі людини вибрково поглинається тільки клітинами ЩЗ. Саме цей орган є найбільш вразливою мішенню для радіаційного опромінення, особливо у дітей і підлітків (рис.).

Після аварії на ЧАЕС витік I^{131} був надзвичайно високим (40-50 млн Кюрі) – у 10 разіввищим, ніж після аварії станції Фукусіма (2011) та в сотні разів більшим, ніж після інших аварій на атомних станціях. Найбільш забрудненими I^{131} виявилися Київська, Чернігівська, Житомирська, Черкаська та Рівненська області. Діти, що проживали в цих областях, отримали в середньому по 0,2-0,3 Гр навантаження на ЩЗ, а в епіцентрі – більше 0,6 Гр.

Після першого скринінгу було виявлено 45 випадків раку ЩЗ з наступною

наслідки аварії на ЧАЕС відносно здоров'я ЩЗ у дітей та підлітків, що проживали на момент аварії у найбільш забруднених регіонах, було вивчено у рамках українсько-американського тиреоїдного проекту. З метою визначення ризику розвитку раку та іншої патології ЩЗ (гіпотиреоз, атоімунний тиреоїдит, доброкачіні пухлини) в проспективне когортне дослідження включали жителів України, що були опромінені у дитячому та підлітковому віці внаслідок аварії на ЧАЕС і мали прямі виміри активності ЩЗ в травні-червні 1986 року.

До дослідження було залучено 13 243 дитини, що були умовно розділені на три групи залежно від дозового навантаження на ЩЗ: дозова група А (низька доза – менше 0,3 Гр) – 57%, дозова група В (середня доза – 0,3-1 Гр) – 26,1%, дозова група С (висока доза – більше 1 Гр) – 16,9%. Ця когорта була відбрана у 1998 р., після чого в її учасників кожні два роки проводили скринінг на захворювання ЩЗ.

З початку спостереження і до теперішнього часу в учасників дослідження, що проживали в Київській, Чернігівській та Житомирській областях, було діагностовано 179 випадків раку ЩЗ. За морфологічною характеристикою це були переважно папілярні карциноми (блізько 93%), рідше – фолікулярні (5%) та медуллярні (2%).

На завершення скринінга було виявлено 45 випадків раку ЩЗ з наступною



поширеністю по групах: 1,7% у групі А (14 випадків), 3,2% у групі В (10 випадків) та 10,6% у групі С (21 випадок). Отримані дані свідчать, що захворюваність на рак ЩЗ зростає із збільшенням дозового навантаження на ЩЗ. Ця тенденція зберігалась і на етапі другого скринінгу, однак різниця між захворюваністю на рак ЩЗ в групах дещо зменшилась, склавши – 1,7; 2,8 та 6% у групах А, В і С відповідно. Після третього та четвертого скринінгу захворюваність на рак ЩЗ у досліджуваних групах виявилася приблизно однаковою. Нещодавно були отримані результати п'ятого скринінгу, однак вони потребують статистичної обробки.

Таким чином, перший скринінг продемонстрував чітку залежність захворюваності на рак ЩЗ від індивідуальної дози опромінення ЩЗ. Показник відносного ризику в досліджуваній когорті становив 5,25 на кожен Гр опромінення (95% ДІ від 1,70 до 27,5). Тобто при відсутності впливу радіації внаслідок аварії на ЧАЕС в досліджуваній когорті на момент проведення першого скринінгу можна було очікувати 11,2 випадку раку ЩЗ порівняно з 45 виявленими. В подальшому відносний ризик раку ЩЗ залежно від дози опромінення поступово зменшувався та, за даними подальших скринінгів, сягав у середньому 1,9 на кожен Гр опромінення (95% ДІ від 0,43 до 6,34).

На завершення скринінга академік М.Д. Тронько зазначив, що поширеність раку ЩЗ її досі залишається високою, в основному за рахунок осіб, які на момент Чорнобильської катастрофи були дітьми чи підлітками. Наріз спільно з американськими колегами проводиться вивчення механізмів радіоіндукованого раку ЩЗ та пошук нових біомаркерів, що могли б передбачити ризик розвитку цього захворювання ще до появи його клінічних симптомів.

Керівник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України», доктор медичних наук, професор Віктор Іванович Кравченко присвятив доповідь питанням йодного забезпечення дитячого населення постраждалих після аварії на ЧАЕС регіонів, представивши відповідні результати українсько-американського проекту.



Дослідження йодного статусу проводили у осіб, що були дітьми на період аварії та проживали у постраждалих після аварії регіонах (Київська область: Іванківський район, евакуйовані діти в м. Києві; Житомирська область: Народицький та Овруцький райони; Чернігівська область: м. Чернігів, Козелецький, Ріпкинський, Чернігівський райони). У якості основного критерію оцінки йодного статусу використовували середній рівень його екскреції з сечею (медіана йодурії): нормальне забезпечення йодом – понад 100 мкг/л, йодний дефіцит легкого ступеня – 50-100 мкг/л, середнього ступеня – 20-50 мкг/л, тяжкий – менше 20 мкг/л.

Дослідження складалося з чотирьох циклів. У першому циклі (1998-2000) проводили аналіз зразків сечі 11926 пацієнтів, у другому (2001-2003) – 11997, у третьому (квітень 2003 – березень 2005) – 10 868, у четвертому (квітень 2005 – квітень 2007 року) – 8083. Загальна чисельність української когорти, що брала участь у проекті, становила 13 243 осіб віком 0-18 років на момент аварії на ЧАЕС.

Результати первого циклу показали, що для всього північного регіону вкрай актуальну була проблема йододефіциту. Показники медіані йодурії становили в середньому 40-50 мкг/л. Найгіршою ситуацією виявилась в Житомирській і Чернігівській областях, в деяких районах цих областей мода йодурії (значення показника, що зустрічається найбільш часто) становила менше 20 мкг/л. На актуальність проблеми йодної недостатності в північному регіоні України вказувало і те, що тільки 12,7% проб мали нормальні (>100 мкг/л) вміст йоду, тоді як більше половини проб знаходились в зоні тяжкого і середнього йодного дефіциту. Опитування обстежених у цьому проекті дітей та їх батьків показало, що в період 1998-2000 рр. харчову йодовану сіль вони майже не використовували. Це яскраве свідчення практично повної відсутності йодної профілактики на той час.

Продовження на стор. 20.

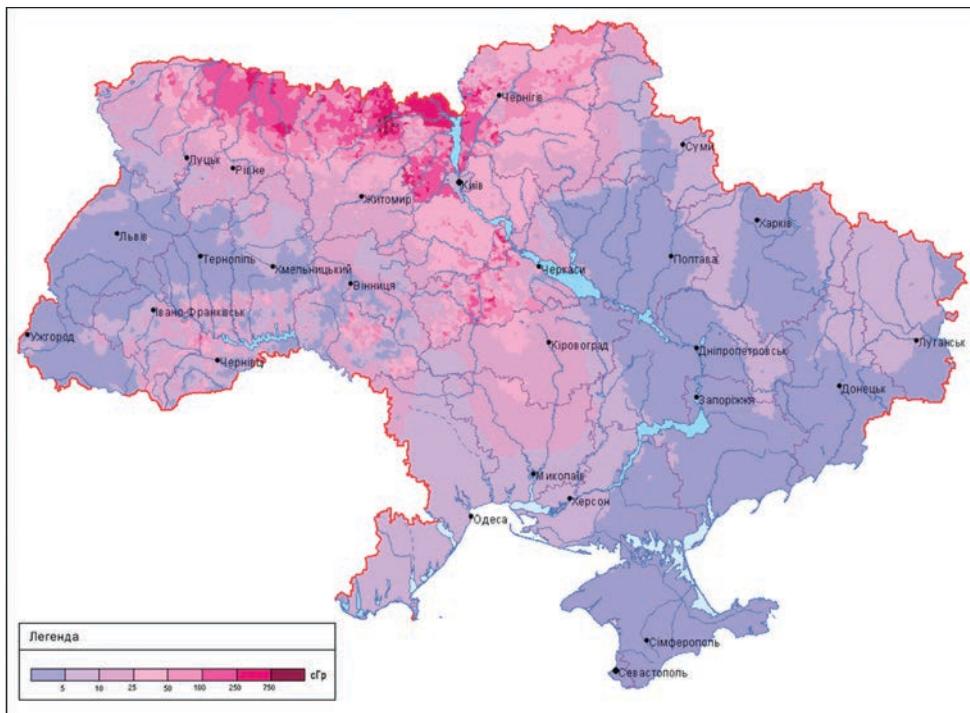


Рис. Доза опромінення щитоподібної залози у дітей віком до 1 року на момент аварії на ЧАЕС

Чорнобильська катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому

Продовження. Початок на стор. 19.

В подальшому був проведений аналіз зв'язку даних медіані йодурі з дозами опромінення ЩЗ. Виявилося, що в першому циклі дослідження у групі з рівнем дозового навантаження >1 Гр була найменша йодна забезпеченість (медіана йодурі 41,2 мкг/л) та, навпаки, в групі з найменшою дозою опромінення ЩЗ ($<0,3$ Гр) був найвищий йодний статус (медіана йодурі – 47,0 мкг/л). Група із середньою дозою опромінення (0,3-0,99 Гр) мала проміжний порівняно з іншими групами показник медіані йодурі з вірогідною відмінністю від першої групи.

Результати оцінки йодного статусу у другому циклі дослідження незначно відрізнялися від попередніх. В цілому вираженість йодної недостатності залишалася близькою до першого циклу, оскільки трохи більше 50% проб проводжували знаходиться в зоні тяжкого і помірного дефіциту, і тільки 17,8% показників йодурі були вищими за 100 мкг/л.

У третьому циклі дослідження йодна забезпеченість як у цілому по регіону, так і по окремих районах зросла на 50% і більше, причому в середньому по північному регіону України медіана йодурі становила близько 70 мкг/л. Суттєве поліпшення ситуації щодо йодного забезпечення підтверджують також результати розподілу даних йодурі. На цей час дослідження третина результатів (37,2%) знаходилася в зоні слабкого йодного дефіциту, а ще в третині зразків були нормальні показники. Такі зміни в йодному статусі збігаються в часі з прийняттям Державної програми профілактики йодної недостатності в Україні. Йодовану сіль згідно з результатами опитування на той момент вживали вже 20-60% домогосподарств.

У четвертому циклі дослідження майже по всіх районах, як і в попередньому циклі, зберігався йодний дефіцит слабкого ступеня, 34% зразків демонстрували нормальні показники і тільки 4,5% відповідали критеріям тяжкої йодної недостатності. В межах когорти найкраща ситуація спостерігалася в окремих районах Київської та Чернігівської областей з відносно високою частотою нормалізації йодного статусу.

Та на жаль, дослідження, проведені у 2011-2014 рр. в Київській, Житомирській та Чернігівській областях, показали, що на цих територіях йодний дефіцит все ще зберігається та чинить додатковий негативний вплив на здоров'я мешканців, які зазнали впливу радіаційного опромінення після аварії на ЧАЕС. Частота вузлового та дифузного зобу у населення цього регіону сягає 20%.

На завершення доповідач підкреслив, що ліквідація йододефіциту – важливий шлях до запобігання захворюванням ЩЗ та поліпшення здоров'я населення північного регіону України, що найбільше постраждав після аварії на ЧАЕС. На думку професора, розв'язання проблеми йододефіциту та пов'язаних з ним захворювань у першу чергу потребує прийняття відповідних законодавчих актів щодо масової і групової йодної профілактики.

Про сучасні підходи до ведення хворих з вузлами та раком ЩЗ, ризик яких значно підвищений у осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, розповів заступник директора з клінічної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Андрій Миколайович Кваченюк.



Доповідач нагадав, що поширеність вогнищевих утворень ЩЗ в загальній популяції є досить високою. Пальпаторно їх виявляють у 3-7% в загальній популяції, а при проведенні скринінгового УЗД – у 20-76%.

Що стосується тактики ведення пацієнтів з вузлами та раком ЩЗ, то сучасні рекомендації, зокрема від Європейської тиреоїдної асоціації (ETA) 2006 року, консенсусу ETA та Американської тиреоїдної асоціації (ATA) 2010 року та нещодавно оновленого керівництва ATA (2015), суттєво відрізняються між собою.

Згідно з консенсусом ETA/ATA проведення тонкоголкової аспіраційної пункцийної біопсії (ТАПБ) з наступним виконанням цитологічного дослідження показане при:

- розмірі вузлів >1 см в діаметрі, якщо вони солідні або гіпоехогенні;
- вузлах будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або при підозрі на шийні метастази;
- вузлах будь-якого розміру при вказівках на опромінення голови і шиї, особливо в дитинстві; наявності папілярного або медулярного раку ЩЗ або МЕН-2 синдрому у родичів; після попередніх операцій з приводом раку ЩЗ; підвищенню рівні кальцитоніну крові;
- вузлах <1 см за наявності УЗД-ознак малігнізації (гіпоехогенні, нерівні і нечіткі краї, мікроальцифікати, хаотична інtranodулярна васкуляризація).

В оновлених рекомендаціях ATA показано до виконання ТАПБ дещо змінено. Зокрема, діагностична ТАПБ рекомендується:

- a) для вузлів >1 см з високим ступенем сонографічної підозри на рак;
- b) для вузлів >1 см з проміжним ступенем сонографічної підозри на рак;
- c) для вузлів $>1,5$ см з низьким ступенем сонографічної підозри на рак.

Діагностична ТАПБ може бути показано для:

- d) вузлів >2 см з дуже низьким ступенем сонографічної підозри на рак (наприклад – губчастої структури); спостереження без ТАПБ може бути виправданою опцією.

Діагностична ТАПБ не показана:

- e) для тих вузлів, що не відповідають зазначеним вище критеріям;
- f) для чисто кістозних вузлів.

У випадку цитологічного підтвердження раку ЩЗ рекомендується хірургічне лікування. Але нові рекомендації ATA менш категоричні, ніж інші керівництва. Зокрема, допускається можливість динамічного спостереження без

операції навіть у випадках доведеного раку ЩЗ низького ризику (наприклад, папілярна мікрокарцинома без інвазії та метастазів, а також за відсутності морфологічних чи генетичних ознак агресивності захворювання) Крім того, активне спостереження може розглядатись в якості альтернативи для негайної операції, якщо пацієнт належить до групи високого хірургічного ризику через супутні захворювання, має відносно коротку очікувану три阀алість життя (через тяжкі хвороби або дуже похилий вік), має більш нагальні медичні проблеми терапевтичного або хірургічного профілю.

Відрізняються і рекомендації щодо об'єму оперативного втручання. Згідно з ETA-2006 показом до виконання тотальної тиреоїдектомії є наявність будь-якого раку ЩЗ, а в ATA-2015 допускається можливість гемітиреоїдектомії у випадку неагресивного тиреоїдного раку (T2N0M0). За ATA-2015 показанням до центральної та латеральної дисекції лімфатичних колекторів шиї є наявність цитологічно або гістологічно доведених метастазів, причому мікрометастази центральної групи не вважаються загрозливими для життя.

Є також відмінності у показах до радіоіодтерапії. За ETA-2006 радіоіодтерапію можна не застосовувати тільки в группі дуже низького ризику – солітарна інтратиреоїдна мікрокарцинома без метастазів у пацієнтів старших за 18 років. Відповідно до рекомендацій ATA-2015 від призначення радіоіодабляції можна утриматись навіть при інтратиреоїдній пухлині менше 4 см або мікрометастазах папілярного раку ЩЗ у центральній групі лімфатичних вузлів.

При визначенні доцільності супресивної терапії препаратами тироксину та цільових рівнів тиреотропного гормону при її проведенні ATA наголошує на ретельному зваженні серцево-судинних ризиків.

Також слід зазначити, що ATA вводить принципово нове поняття – динамічна стратифікація (переоцінка) ризику рецидивів відповідно до первинного статусу та відгуку на лікування. Це регламентує прискіпливість подальших діагностично-лікувальних заходів та визначає актуальній ризик рецидиву та смерті. В рекомендаціях ATA-2015 чітко окреслюється перелік адекватних заходів у випадку рецидиву або персистенції захворювання, викладаються показання щодо повторних операцій чи малоінвазивних маніпуляцій, а також застосування нових таргетних хіміотерапевтичних препаратів.

Чорнобильська катастрофа призвела до значного зростання частоти не тільки раку, але й незлоякісної патології ЩЗ. Про її поширеність та фактори ризику у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС осіб розповів завідувач відділу радіаційної ендокринології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук Олексій Валентинович Камінський.

Доповідач навів результати спостереження 20087 дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (період 1992-2012 рр.) і включених до клініко-епідеміологічного реєстру ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

України». Діти були опромінені головним чином за рахунок I¹³¹, тому найбільш значущими були саме тиреоїдні ефекти іонізуючого випромінювання. Середня доза опромінення ЩЗ учасників зазначеного когорти знаходилась в межах 0,1-1,55 Гр.

Серед дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, найбільш поширеною патологією ЩЗ був дифузний нетоксичний зоб, виявлений у 50,5% осіб, що значно вище, ніж у загальній популяції.

Найвищий ризик тиреоїдної патології відмічено в групі дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження і опроміненіх у віці 3-6 років.

У групі дітей, опромінених in utero, не було виявлено вірогідного збільшення загальної частоти захворювань ЩЗ порівняно з безпосередньо постраждалими дітьми, але частота аутоімунного тиреоїдиту в них була значно вищою і сягала 9,9-12,8%.

Серед дітей, народжених від опромінених батьків (перше покоління), тиреоїдні захворювання виявляли у 42,64%, що перевищувало частоту в контрольній групі.

Також доповідач розповів про результати ретроспективного аналізу незлоякісних ефектів іонізуючого опромінення на ендокринну систему у 18 192 дорослих осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС і включених до клініко-епідеміологічного реєстру ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Було встановлено, що частота тиреоїдної патології у осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, була в 1,5-2 рази вищою, ніж у групі контролю.

Особливо вираженою ця різниця була у постраждалих, що мали ожиріння. Крім того, у обстежених осіб була виявлена низка міжсистемних гормональних зв'язків, зокрема на розвиток дифузного нетоксичного зобу значно впливали такі гормони, як серотонін, лептин, кортизол, а також наявність інсулінорезистентності; на розвиток вузлового зобу – α -меланоцитстимулюючий гормон, мелатонін, субклінічне порушення функції ЩЗ, інсуліно- і лептинорезистентність; хронічного аутоімунного тиреоїдиту – інсулін, лептин, С-пептид, кортизол, інсуліно- та лептинорезистентність.

Отримані результати дозволили зробити висновок, що ризик розвитку неонкологічної тиреоїдної патології у осіб, що зазнали впливу іонізуючого опромінення, можуть підвищувати такі фактори, як ожиріння та інсулінорезистентність.

Довідка ЗУ



Глобальні наслідки аварії у цифрах

Після 1991 р. радіоактивно забрудненими визнано 11 областей, 74 адміністративних районів і 2293 населених пунктів України.

Постраждалими від катастрофи визнано більше 3,4 млн громадян країни, з них більше 1,2 млн дітей.

З 1991 по 2014 р. з мапи України зникло 700 сіл, причому більше 250 з них – в зонах радіоактивного забруднення.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Метаболическая терапия у пациентов с сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой из-за широкой распространенности данного заболевания и его осложнений, высокой инвалидизации пациентов, снижения продолжительности и качества их жизни, значительных затрат на лечение.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении СД, вопросы оптимизации терапии этого заболевания и его осложнений остаются актуальными по сей день.

Продолжается активный поиск способов улучшения прогноза и качества жизни пациентов, оптимизации метаболических процессов в органах и тканях, путем терапии осложнений СД – диабетической невропатии, диабетической стопы, ретинопатии, нефропатии и макроангиопатий.

Кроме препаратов базовой терапии этого заболевания внимание исследователей привлекают метаболические средства. Традиционно понятие метаболической терапии включает использование макроэргических соединений (аденозинтрифосфат), инозина, препаратов витаминов группы В (B_1, B_6, B_8, B_{12}), парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот. Последние считаются перспективными противодиабетическими средствами, поскольку они способствуют потреблению глюкозы (C. Vitale и соавт., 2008).

! Одним из наиболее широко используемых парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот является мельдоний. Применение этого средства у больных с СД направлено на оптимизацию углеводного гомеостаза, нейропrotection, а также обеспечение вспомогательных эффектов при лечении диабетических макроangiопатий и ретинопатии (Т.В. Мохорт, 2009).

М.Е. Стаценко и соавт. (2008) установили достоверное положительное влияние мельдония на клиническое состояние больных СД 2 типа с наличием периферической сенсомоторной нейропатии. У пациентов улучшились электрофизиологические свойства нервного волокна и оптимизировался кислородный баланс тканей. В комплексной терапии диабетической периферической сенсомоторной нейропатии (ДПСН) применение мельдония благоприятно влияет на показатели липидного и углеводного обменов. Мельдоний оказывает нормализующее действие на показатели эндотелиальной и гуморальной регуляции, способствует снижению внутримиокардиального напряжения, улучшает качество жизни пациентов с СД 2 типа. В ряде исследований мельдоний проявлял свойства антиоксидант и антигипоксант (И.Я. Калвиныш, 2002; А.В. Шабалин и соавт., 2006; И.Г. Гордеев, 2009). Применение мельдония способствует снижению расхода кислорода в организме, осуществлению фармакологического тренинга клеток к ишемии (прекондиционирование). За счет накопления в клетках ферментов цитопротекторное действие после отмены препарата сохраняется дольше, чем после использования других цитопротекторов и не зависит от концентрации жирных кислот (И.Я. Калвиныш, 2010).

З.А. Суслина и соавт. (2005) изучали особенности антиоксидантной терапии у больных дисциркуляторной энцефалопатией и СД 2 типа. В исследовании к базисной сахароснижающей терапии пациентам на 21-й день добавлялся мельдоний в дозе 500 мг/сут. Исследователи отметили значимость процессов перекисного окисления липидов в патогенезе сосудистых поражений головного мозга у пациентов с СД и рекомендовали в качестве средства усиления антиоксидантной защиты мельдоний, который, кроме того, проявил сахаропонижающие свойства, что позволило уменьшить дозу пероральных гипогликемических средств у испытуемых.

Антигипоксический эффект мельдония при нарушениях микроциркуляторного русла у больных СД 2 типа подтвержден в исследовании В.В. Корпачева и соавт. (2015) при оценке показателя транскаптального измерения парциального давления кислорода (transcutaneous oxygen pressure – $t\text{cpO}_2$) у больных с компенсированным и субкомпенсированным тканевым метаболизмом. На фоне длительного применения мельдония в комбинации с основной терапией выявлено снижение уровня гликазилированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, что свидетельствует об улучшении состояния углеводного обмена. В ходе исследования отмечено улучшение качества жизни пациентов, в том числе за счет уменьшения выраженной болевой синдрома, а без опасность применения мельдония подтверждена отсутствием неблагоприятных изменений основных биохимических показателей.

М.Е. Стаценко и соавт. (2010) запатентовали способ лечения нейрососудистых осложнений СД мельдонием в дозе 1000 мг в сутки на фоне базисной терапии, представленной применением сахароснижающих препаратов, ингибиторов АПФ и антиоксидантов. По мнению исследователей, данный способ терапии обеспечивает эффективное лечение диабетической полинейропатии за счет коррекции нарушений гемодинамики, реологических свойств крови и улучшения проведения возбуждения по моторным и сенсорным нервным волокнам.

В исследовании, проведенном Л.В. Полетаевой (2009), было выявлено, что применение мельдония в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии больных СД 2 типа с диабетической микроangiопатией (ДМА) и ДПСН достоверно повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов, улучшает снабжение тканей кислородом. Автор пришла к выводу, что у больных СД 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с проявлениями микроangiопатии и нейропатии целесообразно применение мельдония в дозе 1000 мг/сут, с учетом его способности замедлять прогрессирование основных проявлений ДМА и нейропатии, а также безопасности 12-недельного приема в изученной дозировке. Включение мельдония в состав комбинированной терапии СД 2 типа является наиболее предпочтительным у пациентов с преобладанием начальных и умеренно выраженных проявлений непролиферативной ретинопатии. Применение мельдония в составе базисной терапии СД 2 типа наиболее эффективно у больных с выраженным симптомами ДПСН в сочетании с начальными проявлениями диабетической нефропатии. Нефропротективные свойства мельдония при СД особенно значимы, так как микроальбуминурия способствует повышению смертности пациентов в несколько раз (Р.Н. Groop и соавт., 2009).

! Еще одним метаболическим препаратом, перспективным для применения в комплексной терапии СД, является L-аргинин, представляющий собой условно незаменимую аминокислоту. Большинство его эффектов связывают с тем, что он является предшественником и основным субстратом для синтеза оксида азота (NO).

Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине удовлетворяется его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей. Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитиновом цикле. Часть L-аргинина не метаболизируется в печени. Именно она и используется как субстрат для продукции NO (А.В. Бабушкина, 2009). В физиологических условиях NO вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам (Л.Г. Алмакаева и соавт., 2011). NO принимает активное участие и в функционировании эндокринной системы организма путем регуляции синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла (Ю.М. Степанов и соавт., 2005).

К настоящему времени накоплена достаточно большая доказательная база работ, подтверждающих целесообразность применения L-аргинина при патологиях, развитие которых сопровождается дефицитом NO и прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Так, нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе представляет собой важный патогенетический фактор таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз и диабетическая ангиопатия (R.H. Boger, 2007). Также в ряде работ

отмечается целесообразность включения L-аргинина в схему комплексного лечения пациентов с СД благодаря его участию в синтезе инсулина (A.D. Barbul и соавт., 1990; О. Хухлина, 2004).

P.M. Piatti и соавт. (2001) в результате проведенного 3-месячного исследования пришли к выводу, что при применении L-аргинина значительно улучшается чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2 типа. Данные этой работы подтвердились в дальнейшем P. Lucotti и соавт. (2006). Так, длительный прием L-аргинина дополнительно к низкокалорийной диете и физическим нагрузкам сопровождался повышением чувствительности к инсулину и улучшением функций эндотелия. Аргинин способствует секреции инсулина (M. Umeda и соавт., 2015), а целевые факторы для этого находятся в эндоплазматическом ретикулуме. Одним из ключевых факторов в этом процессе секреции, по мнению исследователей, является калнексин.

Нарушения метаболизма NO играют значительную роль в развитии гемодинамических нарушений в почках и прогрессировании диабетической нефропатии (И.И. Топчий, 2005). Автор выразил мнение, что наличие вакуолопатии при диабетической нефропатии приводит к длительному перенапряжению системы L-аргинин/NO со снижением биодоступности NO. Это значительно влияет на прогрессирование заболеваний почек. Комбинированная терапия с использованием ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, блокаторов рецепторов к ангиотензину-II и антиоксидантов в ходе проведенного исследования у пациентов с диабетической нефропатией способствовала уменьшению напряженности систем регуляции и улучшению клинического течения заболевания. Таким образом, был сделан вывод, что применение антиоксидантов наряду с уменьшением содержания провоспалительных цитокинов и ангиотензина-II способствует высвобождению NO из его буферного пула, снижению артериального давления и улучшению микрогемодинамики в почках.

Интересны результаты недавних лабораторных исследований O. Savu и соавт. (2015), которые изучали особенности метаболизма L-аргинина и NO в эритроцитах и плазме пациентов с дебютом клинических проявлений СД сравнительно с контрольной группой. Исследователи обнаружили, что содержание L-аргинина в эритроцитах было подобным в обеих группах пациентов, но отмечалось снижение его концентрации в плазме пациентов с СД. Примечательно, что активность аргиназы была ниже в эритроцитах и повышена в плазме больных исследуемой группы. При этом продукция NO была повышена в эритроцитах у пациентов с СД, а в плазме достоверных различий его содержания между группами обнаружено не было. Результаты исследования дают возможность предположить, что в эритроцитах при развитии СД осуществляются метаболические перестройки, связанные с системой синтеза NO. Эти процессы требуют соответствующей медикаментозной коррекции. В более ранних работах отмечалось, что у пациентов с неосложненным СД снижено превращение NO из аргинина (A. Avogaro и соавт., 2003).

T. Claybaugh и соавт. (2014) в исследовании на крысах продемонстрировали, что при СД снижается продукция и биодоступность NO. При добавлении L-аргинина в эксперименте улучшалась толерантность к глюкозе, сохранялась активность NO, задерживался дебют развития инсулинорезистентности и почечной дисфункции во время гипергликемического стресса.

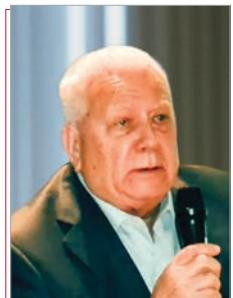
А.В. Демченко и соавт. (2016) выявили моделирующее влияние сочетанного применения мельдония и L-аргинина на тиол-дисульфидное равновесие, что позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции. После лечения данными препаратами достоверно повысилось содержание NO и L-аргинина, активность NO-синтазы в плазме крови больных.

Таким образом, на основании выводов вышеуказанных исследований можно предположить, что применение таких метаболических препаратов, как мельдоний и L-аргинин, целесообразно при проведении комплексной терапии СД и его осложнений. В Украине мельдоний в том числе представлен препаратом Метамакс, а L-аргинин – препаратом Тивомакс.

Подготовила Илона Дюдина

Цукровий діабет та його ускладнення: що стоїть на перешкоді контролю захворювання і як досягти успіху в лікуванні?

26-28 травня в туристичному комплексі «Буковель», що неподалік від м. Яремче Івано-Франківської області, відбулася науково-практична конференція «Сучасні досягнення клінічної ендокринології». Захід було організовано за сприяння Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Асоціації ендокринологів України та генерального спонсора – компанії «Фармак». У його роботі взяли участь багато відомих вітчизняних учених і провідних фахівців у галузі ендокринології та суміжних дисциплін. Цілком передбачувано, що найбільшу увагу на конференції було приділено питанням лікування цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень як одній із найбільш актуальних медико-соціальних проблем сьогодення. З огляdom деяких виступів, присвячених цій темі, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.



Академік НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько

нагадав, що проблема недостатнього контролю ЦД залишається вкрай актуальною як для нашої країни, так і на глобальному рівні. В Україні сьогодні лише 10-15% хворих на ЦД досягають цільових рівнів глікемії. Трохи кращою, але аж ніяк не ідеальною є ситуація, що склалася в провідних країнах світу, де 40-50% пацієнтів із ЦД контролюють своє захворювання.

У чому ж причина такої несприятливої ситуації? Напевно, що це не брак ефективних лікарських засобів. Сьогодні ендокринологи та лікарі загальні практики дедалі частіше долучаються до лікування хворих на ЦД 2 типу, маючи широкий арсенал високоекспективних і достатньо безпечних цукрознижуvalьних препаратів. Хоча, слід зауважити, в Україні, на відміну від економічно розвинених країн світу, дуже актуальною є проблема доступності сучасних лікарських засобів з огляду на складну соціально-економічну ситуацію, що склалася в останні роки. Препаратами інсуліну більшість хворих на ЦД де-юре забезпечує держава, але де-факто тендера система має купу недоліків, унаслідок чого пацієнти впродовж тривалого часу залишаються без життєво необхідних ліків. Водночас із запровадженням довгоочікуваної системи реімбурсації інсулінів виникли певні організаційні труднощі.

Ще однією важливою проблемою, на думку академіка М.Д. Тронька, є клінічна інерція багатьох лікарів, що зволікають із призначенням адекватної цукрознижуvalьної терапії та її інтенсифікацією. Саме цей фактор є однією

з провідних причин недостатнього контролю ЦД у світі.

Не менш значущою є проблема відсутності ефективних скринінгових програм ЦД, що зумовлює колосальну гіподіагностику ЦД. У свою чергу, пізнє виявлення цього захворювання не дозволяє досягти повного контролю через низку необоротних змін і так звану метаболічну пам'ять.

Отже, як наголосив академік М.Д. Тронько, всі ці проблеми потребують якнайшвидшого вирішення.



Завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринної патології ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Вадим Валерійович Корпаровych

присвятив свою доповідь сучасним уявленням про надлишкову вагу та ожиріння, що дають підстави переглянути ставлення лікарів до цієї проблеми.

Доповідач зазначив, що надлишкова маса тіла та ожиріння давно вважаються патологічними станами, про що свідчить внесення ожиріння до Міжнародної класифікації хвороб у 1950 році. Справді, результати численних досліджень демонструють взаємоз'язок ожиріння з такими захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, онкологічна патологія, бронхіальна астма, синдром обструктивного апніє сну тощо. Тому в суспільстві міцно укорінилася думка, що з ожирінням слід неодмінно боротися.

Однак такий критерій діагностики ожиріння, як індекс маси тіла (ІМТ), сьогодні піддається значній критиці через недостатню універсальність. Окрім того, далеко не всі дослідження, присвячені оцінці впливу надмірної

ваги та ожиріння на тривалість життя, продемонстрували їх негативний вплив. Наприклад, в осіб з такими захворюваннями, як ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, а також в осіб похилого віку надлишкова маса тіла та ожиріння легкого ступеня, навпаки, сприяли збільшенню виживаності. Чим можна пояснити такі несподівані дані? Цілком імовірно, що певну роль відіграють деякі біологічно активні речовини, що синтезуються в підшкірній жировій тканині і мають кардіопротективні властивості (зокрема, адіпонектин). Також існує версія, що пацієнти з ожирінням отримують більше уваги з боку лікарів, а також краще забезпечені життєво необхідними нутрієнтами за рахунок більш різноманітного раціону харчування.

З огляду на нову інформацію назріла необхідність перегляду підходів до ведення пацієнтів з ожирінням. Наведені дані зовсім не свідчать про необхідність усім людям набирати вагу, однак пацієнтам із надлишковою масою тіла або ожирінням легкого ступеня, що вже мають серйозні захворювання, не варто рекомендувати знижувати вагу. Щодо діагностики ожиріння, то згідно із сучасними рекомендаціями в його основу мають бути покладені не тільки ІМТ чи навіть вимірювання окружності талії, а й обов'язково врахування наявності у пацієнта ускладнень та захворювань, асоційованих з ожирінням. Основною метою має бути їх лікування та профілактика, а не зниження ваги саме по собі.

Доповідь з інтригуючою назвою «Метформін. Від періоду холодної війни до ери нанотехнологій» представила доктор медичних наук, завідувач відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Любов Костянтинівна Соколова.

Вона нагадала історію появи та впровадження в клінічну практику такого класу цукрознижуvalьних

препаратів, як бігуаніди. Вони мають непросту історію, яка своїм корінням сягає аж у середні віки – тоді рослину Galega officinalis (козлятник лікарський, або французька лілея) почали використовувати для полегшення симптомів діабету. Вперше у клінічну практику найвідоміший представник бігуанідів – метформін – був упроваджений ще наприкінці 1950-х років. Та через несприятливий профіль безпеки його «побратимів» (фенформін, буформін) стосовно ризику лактатацидозу ще кілька десятиліть метформін залишився майже забутим.

Ренесанс метформіну припав на кінець 1990-х років, коли були отримані результати найвідомішого діабетологічного дослідження UKPDS, в якому метформін продемонстрував здатність суттєво знижувати ризик мікро- і макросудинних ускладнень ЦД та смертність. Сьогодні метформін визнаний препаратом першої лінії терапії ЦД 2 типу в усіх авторитетних міжнародних клінічних настановах та є найбільш широко використовуваним пероральним цукрознижуvalьним засобом у світі.

Доповідач наголосила, що метформін – це не тільки один із найпотужніших цукрознижуvalьних засобів (поряд із похідними сульфонілсечовини), а й лікарський засіб із численними плейотропними сприятливими ефектами. Встановлено, зокрема, що він має антиоксидантний, протизапальний та онкопротективний ефекти, покращує реологічні властивості крові, ліпідний профіль та функцію ендотелію тощо.

На українському фармацевтичному ринку представлено чимало препаратів метформіну. Серед них одними з найбільш доступних є препарати Діаформін і Діаформін SR (лікарська форма з повільним вивільненням, що є препаратом вибору у випадку гастроінtestинальних побічних явищ на тлі терапії звичайним метформіном). До речі, Діаформін SR має доведену біоеквівалентність оригінальному метформіну повільного вивільнення.



Професор Т.Ф. Татарчук



Професор Г.А. Анохіна



Професор В.А. Гриб



Професор О.С. Чабан

*Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укропти»!
За передплатними індексами:*

Здоров'я України

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**

35272

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**

89326

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

37632

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

37635

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

37639

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

37633

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМОТЕРАПІЯ»**

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**

37631

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»**

86683

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

49561

**НАШ САЙТ:
*www.health-ua.com***

**Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року**

**У середньому
понад 8000
відвідувань
на день**

В.І. Бощурко, д.мед.н., професор; О.М. Дідушко, доцент; І.О. Костіцька, доцент,
Івано-Франківський національний медичний університет

Перспективи застосування пробіотиків і пребіотиків у діабетології

Останні 30 років значно зрос інтерес до мікробної популяції кишечника. Тим часом перші дані про те, що бактерії, які потрапляють в організм людини з їжею, можуть бути корисні для здоров'я, з'явилися ще на початку ХХ ст. Лауреат Нобелівської премії І.І. Мечников довів, що вживання великої кількості кисломолочних продуктів, які мають у складі бактерії роду *Lactobacillus*, що сприяють скисанню молока, здатні збільшити тривалість життя, оскільки, локалізуючись у товстій кишці, вони пригнічують життєдіяльність патогенних мікроорганізмів. На думку І.І. Мечникова, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) являє собою систему органів, діяльність якої для покращення здоров'я можна змінювати шляхом додавання екзогенних бактерій. Власне так почали виробляти йогурти та інші кисломолочні продукти у 80-90-х роках минулого століття – спершу в Японії, а згодом і в Європі.

Уперше термін пробіотики з'явився у 1954 р. (від лат. *pro* – за і грец. *bios* – життя). У 2001 р. експертна група ВООЗ представила таку характеристику пробіотиків: «це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь для здоров'я організму господаря».

Французький лікар-педіатр А. Тіссє майже одночасно з І.І. Мечниковим опублікував результати свого дослідження, під час якого були обстежені маленькі діти з діареєю. Він встановив, що іхні випорожнення містять менше незвичайних Y-подібних біфідобактерій, ніж випорожнення у здорових дітей, і запропонував лікувати діарею за допомогою біфідобактерій для відновлення здорової кишкової флори. До речі, першими бактеріями, які заселяють кишечник новонароджених дітей, є саме біфідобактерії.

До 1980-рр. було небагато наукових досліджень, присвячених ролі пробіотиків у лікуванні захворювань кишечника, що певною мірою пов'язано з недооцінкою складності кишкової екосистеми. Однак в останні три десятиріччя спостерігається значний прогрес у розробці цього наукового напряму. Завдяки молекулярним дослідженням досягнуто певних успіхів у вивченні механізмів дії окремих пробіотиків і їх наслідків для здоров'я людини.

Головним критерієм для оцінки пробіотика є збереження активності цих мікроорганізмів доти, доки вони не досягнуть того відділу ШКТ, де є найбільш активними. Наприклад, щоб бути активними в товстій кишці, пробіотичні мікроорганізми мають уціліти під дією ферментів слини, кислого середовища шлунка, жовчі та ферментів кишечника, а також під час зміни pH і хімічного складу продуктів харчування під час проходження по ШКТ. Крім того, вони мають витримувати конкуренцію щодо резидентної мікрофлори. Обраний вид бактерій має мати високу здатність відтворюватися у великих кількостях. Таким чином, вибір необхідного пробіотика є складним завданням.

На сьогодні найбільше відповідають зазначеним вимогам мікроорганізми родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Відомо, що біфідобактерії виконують або регулюють



В.І. Бощурко

численні функції організму. У процесі життєдіяльності вони утворюють органічні кислоти, що сприяє встановленню нормального середовища для кишечника, перешкоджають розмноженню патогенної, гнильної та газоутворюючої мікрофлори кишечника. Біфідобактерії мають виражений мікробний антагонізм, регулюють певний кількісний та якісний склад нормальної кишкової мікрофлори, стримують зростання і розмноження патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику, що є важливим фактором захисту організму, особливо раннього віку, від розвитку кишкових інфекцій.

Крім того, ці мікроорганізми виконують і вітаміноутворювальну функцію – беруть участь у синтезі та всмоктуванні вітамінів групи В, вітаміну К, фолієвої та нікотинової кислот, сприяють синтезу незамінних амінокислот, кращому засвоєнню солей кальцію, вітаміну D, чинять антианемічну, антирахітичну і антиалергічну дію.

Важливою функцією біфідобактерій є їх участь у формуванні імунологічної реактивності організму (змінюють імунітет). Вони стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуно-глобулінів, підвищують активність лізоциму і сприяють зменшенню проникності судинно-тканинних бар'єрів для токсичних продуктів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів.

Пробіотичні мікроорганізми використовують у різних харчових продуктах, переважно в молочних. Їх також вживають як харчові

добавки у вигляді капсул і таблеток. Оскільки життєздатність є важливою властивістю пробіотика, то кінцевий продукт має містити достатню кількість живого мікроорганізму до кінця терміну зберігання. Заявка на застосування пробіотичних мікроорганізмів як харчової добавки має ґрунтуватися на наявності переваг і документального підтвердження за результатами клінічних досліджень, проведених на людях. Обов'язково має бути забезпечена конкретна концентрація мікроорганізму, зазначена в заявлі.

Лише в 1995 році було обґрунтовано концепцію використання пробіотиків з метою модуляції мікрофлори кишечника. Незважаючи на те що на сьогодні запропоновано багато визначень пробіотика, уніфікованого варіанта все-таки немає. Останнє визначення було узгоджено у 2010 році на зустрічі Міжнародної наукової асоціації пробіотиків і пробіотиків (ISAPP) і звучить так: «Дієтичний пробіотик являє собою вибірково ферментований інгредієнт, що приводить до конкретних змін у складі та активності кишкової мікрофлори і тим самим приносить користь здоров'ю організму господаря».

На цей час тільки вуглеводні сполуки є предметом досліджень пробіотичної активності. Більшість досліджень були проведені на фруктанах (інулін або фруктоолігосахариди). Для цих інгредієнтів селективна ферmentація і відповідні зміни мікробіоценозу, пов'язані з користю для здоров'я, були підтвердженні в дослідженнях на людях. Дякі пробіотики містяться в таких продуктах, як цикорій, айва, молоко. Але найбільше їх у бульбах топінамбура, який є рекордсменом за вмістом інуліну. Пробіотики часто потрапляють під визначення «харчові волокна», з якими мають низку спільніх властивостей, наприклад стійкість до перетравлення та бродіння. Однак пробіотики відрізняються від харчових волокон селективністю їх ферmentації.

Необхідно чітко розмежовувати різницю між пробіотиками та пробіотиками. Пробіотики являють собою екзогенні мікроорганізми, які вживають усередину для отримання оздоровчого ефекту. Концепція пробіотика ґрунтуються на селективній стимуляції власної корисної мікрофлори організму господаря. Пробіотик виступає субстратом, який піддається селективній ферmentації, стимулює ріст і активність конкретного мікроорганізму або групи мікроорганізмів, які представляють інтерес, що приводить до бажаного ефекту для здоров'я.

Основним місцем дії пробіотиків є товста кишка. Вони повинні досягти її інтактними. З'явившись у цьому місці, пробіотики реалізують свої переваги шляхом стимуляції росту або метаболічної активності бактерій, які їх ферmentують. Основними цільовими мікроорганізмами для пробіотичної дії є біфідобактерії і лактобактерії. Не виключено, що пробіотики чинять безпосередній вплив на здоров'я, наприклад через імунну систему.

Пробіотик і пробіотик можуть бути об'єднані одним поняттям «синбіотик». У цьому разі ефекти двох компонентів мають бути синергічними. Ферmentація пробіотика може стимулювати ріст пробіотичного

мікроорганізму або пробіотик може підтримувати більш надійне середовище в кишечнику, забезпечуючи крачу конкурентну здатність пробіотика.

Дякі пробіотики є інгредієнтами натуральних продуктів і широко застосовуються в невеликій кількості у звичайній дієті. В харчових продуктах для загального використання цільова кількість пробіотика має становити від 2 до 20 г на добу залежно від речовини, яка відповідає пробіотичним потенціалам.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що навіть незважаючи на незначну тривалість цукрового діабету, у осіб із цією патологією спостерігається формування кишкового діабіозу. Його розвитку сприяють багато факторів, зокрема ахлоргідія, порушення ферментно-секреторної функції підшлункової залози, кишечника, шлунка, порушення моторної функції ШКТ із міграцією флори товстої кишки в проксимальні відділи кишечника, розвиток синдрому віцеральної нейропатії, одним із клінічних проявів якої є діабетична діарея. Крім того, цьому сприяють широке застосування медикаментів, особливо антибіотиків і протидіабетичних препаратів – похідних сульфонілсечовини.

Порівнюючи хімічний склад топінамбура з аналогічними даними інших коренеплодів (картопля, буряк), насамперед звертають на себе увагу такі показники, як високий вміст фруктози, з якої побудований інулін, і низький вміст глюкози, а також високий вміст калію, що становить половину всієї зольності топінамбура. Відомо, що кожний складовий компонент харчового раціону за конфігурацією молекули має бути таким, щоб легко включатись в обмін, виконуючи функцію донатора енергії або матеріалу для побудови нових молекул тканин організму. У свою чергу, кожний лікарський засіб, діючи оптимально на перебіг будь-якої недуги, має бути приснний на смак, добре засвоюватись організмом, вибірково корегувати перебіг того чи іншого, а найкраще декількох біохімічних циклів, на яких базується гомеостаз. Такою лікувальною юстівною речовою, універсальною за механізмом дії на різноманітні біохімічні цикли, є фруктоза, що в максимальній кількості міститься в топінамбури.

Саме високий вміст у бульбі топінамбура інуліну, побудованого з молекул фруктози, а також високий вміст калію забезпечують потужні лікувальні якості топінамбура як юстівного продукту. Як відомо, фруктоза широко поширенна в ягодах, фруктах, овочах у вільному стані та у сполуці з глюкозою – у вигляді сахарози. В найвищій концентрації фруктоза міститься в бульбі топінамбура в полісаходаріді інуліні.

Порошок топінамбура має близько 60% інуліну, який біфідобактерії використовують для живлення, інтенсивно розмножуючись. Водночас інулін як фруктозан розпадається до фруктози, яка не потребує для засвоєння інсуліну, що дуже важливо для організму, який страждає на цукровий діабет. Отже, біфідобактерії, заселяючи товстий кишечник, витісняють умовно патогенную флору, а фруктоза значно покращує перебіг метаболічних процесів у печінці. Це все сприяє зміцненню здоров'я пацієнта, особливо харчової на цукровий діабет.

Численні рекомендації народної медицини і спостереження, накопичені під час експерименту та в умовах клініки, свідчать про виражену цілющу дію вживання топінамбура в їжу при таких захворюваннях, як цукровий діабет, запалення підшлункової залози, виразка шлунка, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, сечокам'яна хвороба тощо. Така універсальність лікувальної дії топінамбура при вживанні в їжу стає зрозумілою, якщо враховувати особливості участі глюкози, фруктози, іонів калію в перебігу біохімічних процесів, їх взаємоз'язок в обміні з біологічно активними сполуками та участь в енергозабезпеченні біохімічних перетворень.

Як зазначалося вище, поліцуки картоплі й топінамбура (крохмаль та інулін відповідно) побудовані з різних за молекулярною структурою та хімічними властивостями органічних речовин – глюкози і фруктози. Однією з провідних відмінностей у реалізації біологічних властивостей глюкози і фруктози є властивості альдегідної групи глюкози вступати в неферментативний зв'язок з аміногрупами в структурі білкових молекул. Альдегідні групи проявляють хімічну спорідненість до аміногруп у молекулах білка. Коли цей процес, що називається глікозилюванням, відбувається в активному центрі фермента, він інактивується. Кетонна група, яку містить фруктоза, таких властивостей не має.

Ступінь вираженості глікозилювання білків в організмі пов'язаний із концентрацією глюкози у крові. Чим вища гіперглікемія, тим більший показник глікозилювання, тим більше буде порушено активність ферментів у тканинах. Правомірно припустити, що в патогенезі формування діабетичних гангрен глікозилюванню білків належить певна роль поряд з іншими порушеннями трофіки.

Наступною істотною відмінністю фруктози від глюкози в обміні речовин є незалежність її обміну від інсуліну. Концентрація фруктози в крові при нормальному харчуванні не перевищує 10 мг%. Навіть якщо шляхом внутрішньовенного введення довести рівень фруктози в крові до 100 мг%, за декілька хвилин її рівень знижується до вихідного. Встановлено, що це явище зумовлене високою здатністю печінки асимілювати фруктозу з крові з утворенням глікогену. Глікогенінезезуюча функція печінки з фруктози значно перевищує аналогічний процес при використанні глюкози, оскільки тканина печінки є місцем вибіркової локалізації ферментних систем, що каталізують синтез глікогену.

Фруктоза як енергетичний і пластичний матеріал включається в загальний обмін на стадії тріоз, що є конкурентним явищем щодо глюкози. Цей факт ліг в основу концепції про корегуючу дію фруктози на порушення обміну глюкози при дефіциті в організмі інсуліну і наявності стійкої хронічної гіперглікемії. Тріози, що утворюються із фруктози при виключенні надходження в організм глюкози, повністю забезпечать енергетичні та пластичні процеси, необхідні для підтримки гомеостазу. Відсутність або низький рівень глюкози в крові як внутрішньому середовищі виключає можливість перебігу неферментативної гліколізації білків.

Фруктоза набагато швидше розкладається в печінці до тріоз, аніж глюкоза. В розкладі фруктози беруть участь два ферменти: фруктокіназа, що фосфорилює фруктозу в фруктозо-1-фосфат, і альдолаза, що перетворює фруктозо-1-фосфат у дві тріози. Фруктокіназа активується калієм, а гексокіназа, що активує фосфорилювання глюкози, інактивується калієм. Отже, маємо альтернативний шлях корекції обміну фруктози і глюкози іонами калію. Фруктоза більш повільно вбирається з кишечника у кров (0,77 г/кг/год), ніж глюкоза (1,70 г/кг/год), але вона в більшому об'ємі й інтенсивніше використовується на синтез глікогену. Встановлено, що через 2 год після введення 35% фруктози переходить у глікоген, тоді як в аналогічному експерименті із глюкозою лише 7% знаходяться у глікогені.

Токсично ушкоджена печінка перетворює фруктозу в глікоген краще, ніж глюкозу. Печінка харчової цукровим діабетом може використовувати фруктозу на синтез глікогену, а глюкозу – не може. Встановлено, що глікоген, який утворюється в печінці при навантаженні фруктозою, формується не лише із фруктози, а із глюкози, тобто фруктоза активує синтез глікогену з молекули глюкози («бере із собою»). Виявлено, що систематичне вживання фруктози підвищує толерантність до глюкози і периферійні тканини вбирають інтенсивніше глюкозу з крові. Таку дію фруктози пов'язують з інтенсифікацією при розпаді фруктози аденозинтрифосфорної кислоти, яка використовується для глікеноутворення.

Інтенсивність використання фруктози в обміні речовин із віком, як і інших нутрієнтів, знижується. Однак порівняно з глюкозою таке зниження проявляється менше. У ході спостереження за двома віковими групами людей було встановлено, що при однаковому цукровому навантаженні (1 г на 1 кг ваги) глюкоза гірше переноситься, ніж фруктоза. Звідси можна зробити висновок, що в похилому віці фруктоза як нутрієнт сприяє засвоєнню глюкози. Фруктоза в нормальній і діабетичній печінці засвоюється з однаковою швидкістю.

Глікеноутворення при цукровому діабеті не покращується з притоком глюкози, а під впливом надходження фруктози посилюється. Отже, можна дійти висновку, що фруктоза при діабеті може оптимально використовуватися в обміні вуглеводів.

Таким чином, використання продуктів із високим вмістом фруктози в майбутньому має бути домінуючим під час лікування цукрового діабету. Особливо це стосується топінамбура як одного з найкращих джерел пробіотиків, що забезпечують нормальні вміст пробіотиків – біфідобактерій, які в товстому кишечнику становлять 90% складу корисної мікрофлори.

Слід зазначити, що на сьогодні визначено лише кілька пробіотиків та обмежену кількість мікроорганізмів, зареєстрованих як пробіотики.

У майбутньому їх кількість зростатиме, а медична наука збагатиться ще досі невідомими механізмами їх дії. Тоді сповна реалізуються твердження Гіппократа: «Ліки мають бути юстівними, а їжа – лікувальною».

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

жуval'ni tabl'etki, yakі mіstya

1000 мг + 800 МО
кальцію вітаміну Д₃



1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ

- Поповнює добову потребу кальцію та вітаміну Д¹
- Знижує ризик переломів^{2*}
- Покращує прихильність до терапії^{3**}



* Зниження частоти виникнення остеопоротичних переломів на 16% серед жінок та чоловіків старше 66 років при прийомі 1000мг елементарного кальцію та 400 МО вітаміну D₃ 1 раз на день у порівнянні з тими, хто не приймав таку комбінацію. ** У порівнянні з прийомом два рази на день. 1. Клінічні рекомендації РАО. Остеопороз – діагностика, профілактика та лікування, 2010. 2. Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 3. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33.

Інформація з медичного застосування. Діюча речовина: кальцію карбонат 2500 мг (еквівалентно 1000 мг кальцію), холекальциферол (вітамін Д₃) – 800 МО. Лікарська форма. Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорт: таблетки жувальні зі смаком лимона по 30 або 60 таблеток. Фармакотерапевтична група. Мінеральні домішки. Кальцій в комбінації з іншими препаратами. Показання. Застосовується для профілактики та лікування дефіциту кальцію та/або вітаміну D₃, для профілактики і в комплексній терапії остеопорозу. Побічні реакції. Нечасто: гіперкальцемія, гіперкальціурія. Рідко: запор, метеоризм, нудота, болі в животі, діарея. Категорія відпуску. Без рецепту. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. №UA/12922/01/01 від 14.05.2013. Виробник: Такеда Нікомед АС, Норвегія.

Діабетологічний практикум

робота над помилками

Інтенсифікація сахароснижаючої терапії при СД 2 типу: основні правила, спорні моменти і типичні ошибки

Как было неоднократно показано в проспективных эпидемиологических исследованиях, сахарный диабет (СД) 2 типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием. Это означает, что с течением времени функция β-клеток поджелудочной железы, то есть секреция инсулина, постоянно ухудшается. Так, по данным UKPDS, на момент выявления СД функция β-клеток уже была снижена в среднем на 50%, а дальнейшее сокращение составляло примерно 4% в год независимо от вида лечения. В связи с этим при СД 2 типа требуется постоянная интенсификация терапии. Напомнить о ее основных принципах и рассказать о наиболее часто допускаемых ошибках мы попросили главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

✗ Пассивная лечебная тактика

Одной из наиболее серьезных ошибок в ведении пациентов с СД 2 типа является пассивная терапевтическая тактика или, как еще называют это явление, клиническая инерция. К сожалению, многие врачи очень долго выживают перед интенсификацией лечения. В результате этого пациенты с СД 2 типа длительное время находятся в состоянии декомпенсации и подвергаются высокому риску развития и прогрессирования диабетических осложнений. Кроме того, еще одним негативным последствием несвоевременного усиления лечения является затруднение достижения гликемического контроля в будущем. Чем выше уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), тем меньше вероятность достичь его целевых значений при интенсификации лечения любым сахароснижающим препаратом.

✓ Основное правило

Интенсифицировать сахароснижающую терапию необходимо, когда реальный показатель HbA1c пациента превышает его целевой уровень не более чем на 0,5%. Именно в этом случае вероятность достижения цели лечения будет максимальной, а риск развития и прогрессирования осложнений – наименьшим. Под интенсификацией терапии подразумевается повышение доз принимаемых препаратов и добавление новых сахароснижающих средств.

! Индивидуализация цели лечения

Контроль гликемии – это очень чувствительные рычажные весы, равновесие которых легко нарушить. Недостаточно интенсивный подход к лечению склоняет чашу весов в сторону хронических диабетических осложнений, а более жесткий – в сторону гипогликемии и некоторых других нежелательных явлений сахароснижающей терапии. Слишком агрессивное лечение может даже стать причиной повышения смертности больных, как это было показано в исследовании ACCORD. Поэтому стремление к достижению цели любой ценой следует признать неподходящим девизом для терапии СД 2 типа.

Всесторонний анализ ряда исследований по оценке эффективности и безопасности интенсивного гликемического контроля (ACCORD, VADT, ADVANCE и др.), многочисленные дебаты на международных научных форумах и в рабочих группах при создании практических рекомендаций позволили найти оптимальный на сегодня выход из сложившейся ситуации – индивидуализировать цели терапии СД 2 типа и, следовательно, ее интенсивность.

Для большинства больных СД 2 типа в качестве цели лечения выбран уровень HbA1c ≤7%, что позволяет удерживать в равновесии «диабетические весы», не допуская перевешивания ни в сторону хронических осложнений, ни в сторону гипогликемии.

У людей молодого возраста с относительно большой прогнозируемой продолжительностью жизни без серьезных кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе и риска гипогликемии оправдан более жесткий целевой уровень HbA1c –≤6,5%.

В свою очередь, у пациентов пожилого возраста при небольшой прогнозируемой продолжительности жизни, высоком риске кардиоваскулярных осложнений и/или высоком риске гипогликемии приемлемым считается поддержание уровня HbA1c в пределах 7,5-8% и иногда выше.

Часто требуется переоценка целевого показателя в ходе лечения, например при появлении тяжелой сопутствующей патологии. Пересмотреть целевой уровень HbA1c стоит и в том случае, если, несмотря на использование сложных схем лечения, так и не удается достичь контроля.

✗ Как часто оцінювати контроль гликемії та, відповідно, коректувати схему лікування?

В самом начале лечения или после интенсификации терапии необходимо определять уровень HbA1c каждые 3 мес, а после достижения относительно устойчивого контроля – 1 раз в 6 мес.

✗ Медленная титрация

Известно, что постепенное повышение дозы некоторых пероральных сахароснижающих препаратов дает возможность

минимизировать риск побочных эффектов. Однако ошибочной тактикой считается медленная титрация, что не позволяет достичь поставленных целей лечения как из-за недостаточной дозы, так и за счет того, что прогрессирование СД 2 типа опережает темпы титрации.

Например, эффективная терапевтическая доза метформина у большинства пациентов составляет 1700-2000 мг в сутки в 2 приема (по 850-1000 мг). Однако сразу назначать такую дозу препарата нельзя из-за высокого риска нежелательных явлений и отказа пациента от лечения. Поэтому начальная доза составляет 500 мг 1 или 2 раза в сутки во время еды (завтрак или ужин). Затем через 10-14 дней при отсутствии побочных явлений со стороны органов пищеварения дозу необходимо увеличить до 850-1000 мг 2 раза в сутки (перед завтраком и ужином), то есть до эффективной терапевтической. Оценку ее эффективности проводят при помощи показателя уровня глюкозы крови, а через 3 мес – HbA1c. Если контроль гликемии не достигнут или в последующем утрачен, необходимо дальнейшее повышение дозы (при хорошей переносимости) или добавление нового препарата. Напомню, что максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, распределенная на 3 приема.

Титрация производных сульфонилмочевины необходима для подбора дозы с оптимальным соотношением эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении риска гипогликемии. Суточная доза гликлазида MR может составлять от 30 до 120 мг, а глиметирида от 1 до 6 мг, то есть тоже имеется запас для титрации.

✗ Отмена или снижение дозы препарата при отсутствии непереносимости

При ряде хронических заболеваний в случае достижения ремиссии/контроля разрешается снижение дозы базисных препаратов или даже их отмена. Отмена или уменьшение доз сахароснижающих препаратов при достижении целевого гликемического контроля у пациента с СД 2 типа и отсутствии объективных причин непереносимости или ограничений (например, нарушение функции почек или печени) считается однозначной ошибкой.

✗ Кому препарату второй линии отдать предпочтение?

При выборе необходимо руководствоваться такими критериями, как сахароснижающая эффективность препарата, риск гипогликемии, влияние на вес, наличие противопоказаний, соотношение стоимость/эффективность. В одних клинических ситуациях на первый план выходят одни параметры, в других – другие. Так, у одного пациента очень нежелателен набор веса, у другого крайне важно избежать риска гипогликемии, а третьему нужен сильный сахароснижающий препарат из-за очень высоких показателей гликемии.

Наиболее доступным и эффективным с точки зрения сахароснижающего эффекта вариантом для комбинации с метформином являются производные сульфонилмочевины, однако предпочтение следует отдавать препаратам новых поколений с минимальным риском гипогликемии и наименьшим влиянием на массу тела (гликлазид, глиметирид). В тех случаях, когда нужно максимально сократить риск гипогликемии и/или прибавки веса, можно рассмотреть ингибиторы ДПП-4 или ингибиторы SGLT2. При выраженной ожирении хороший альтернативой могут быть агонисты ГПП-1, которые доказали эффективность в снижении веса.

✗ Учет противопоказаний и мониторинг побочных реакций

Полноценная оценка противопоказаний необходима как перед началом лечения, так и в ходе терапии. Например, следует периодически оценивать скорость клубочковой фильтрации, уровень печеночных ферментов, функцию миокарда и т.д. Также необходимо постоянно мониторировать побочные эффекты, задавая соответствующие вопросы пациентам.

✗ Когда назначать инсулиновую терапию?

Согласно современным рекомендациям инсулин является препаратом второго ряда, то есть его можно назначить даже в случае недостаточной эффективности монотерапии.



Б.Н. Маньковский

На практике инсулиновую терапию чаще назначают при отсутствии контроля СД (HbA1c более 7-7,5%) на фоне адекватной двойной или тройной сахароснижающей терапии. Однако если у пациента, получавшего монотерапию или двойную комбинацию, имеет место выраженная декомпенсация, то есть уровень HbA1c превышает 9-10%, назначение инсулина необходимо.

Учитывая хорошо известные препятствия для старта инсулиновой терапии как со стороны врача (нехватка времени для обучения, риск гипогликемии и увеличения массы тела), так и со стороны пациента (страх инъекций), оптимальным режимом для инициации инсулиновой терапии является базальный режим.

✗ Нерациональные комбинации

Прежде всего следует отметить, что комбинация более чем трех пероральных сахароснижающих препаратов считается нерациональной; такие пациенты нуждаются в инсулиновой терапии.

Неадекватным также считается сочетание препаратов с похожим механизмом действия, например производного сульфонилмочевины с глинидом или агониста ГПП-1 с ингибитором ДПП-4. Недопустимо одновременное назначение двух препаратов одного класса.

✗ Стоит ли продолжать прием других сахароснижающих препаратов при назначении инсулиновой терапии?

Согласно консенсусу ADA/EASD-2015 прием метформина в случае его хорошей переносимости и отсутствия противопоказаний стоит продолжать и после назначения инсулиновой терапии, как базальной, так и базально-болюсной. Обусловлена эта рекомендация тем, что метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и подавляет глюконеогенез, поэтому он может обеспечить снижение дозы инсулина, риска гипогликемии и прибавку веса.

В случае необходимости базальной инсулиновой терапии можно комбинировать и с другими сахароснижающими препаратами, что также позволяет оптимизировать контроль СД. К базально-болюсной инсулиновой терапии согласно алгоритму ADA/EASD можно попробовать добавить агонист ГПП-1, а если и это не позволяет достичь контроля заболевания – ингибитор SGLT2 или тиазолидинион.

✗ Замена препаратов с одним действующим веществом

При замене препарата одного производителя на препарат с тем же действующим веществом другого производителя (например, оригинального на генерический) необходимо увеличение частоты контроля уровня глюкозы крови (самомониторинг или в лаборатории) и оценка HbA1c через 3 мес после замены.

При замене свободной комбинации препаратов на фиксированную может понадобиться уменьшение доз, поэтому также необходимо усилить контроль гликемии.

✗ Постоянное внимание к немедикаментозным вмешательствам

Такие важные компоненты ведения пациентов с СД, как диета, физические нагрузки, самоконтроль, остаются актуальными на протяжении всей жизни больного. В ходе интенсификации лечения, особенно при назначении инсулиновой терапии, может потребоваться дополнительное обучение, например технике инъекций, подсчету хлебных единиц и т.д. Никогда не будет лишней психологическая поддержка и мотивация.

Подготовила Наталья Мищенко

Метформін: нові горизонти застосування

Бигуанид метформін – найбільш широко використовуваний при сахарному діабеті (СД) 2 типу препарат, який приємлюють близько 150 млн пацієнтів у всьому світі. Метформін був отриманий з *Galega officinalis* (галега лекарственна, козя рута, французька сирень), традиційного лекарственного растения, широко використовуваного в середньовічній Європі для облегчення симптомів діабету. У кінці XIX століття було встановлено, що *G. officinalis* містить велику кількість гуанидину – соєніну, у якого внаслідок токсичності, і дослідники переключили свій фокус на більш безпечно аналоги. Бигуаниди, складені з двох N-звязаних гуанидинів, були синтезовані в 1920-х роках, однак їх терапевтичний потенціал залишився без надлежального уваги до появлення в тому ж десятилітті інсульнотерапії. Тільки в 1957 р., після публікації успішного дослідження французького лікаря Жана Стерна, метформін почав використовуватися для лікування діабету. Відмінність від раніше використовуваних протидіабетичних засобів полягала в переважному впливі на рівень глюкози в крові без ризику розвитку гіпоглікемії. Первоначально популярними були більш сильні бигуаниди фенформін та буфуромін, однак після великого кількості повідомлень про асоційовані лактатемії ці препарати в 1970-х роках були відозвані з ринку в більшості країн. В результаті високої безпеки метформін став препаратом першої лінії терапії СД 2 типу та сьогодні входить у перелік жизненно важних лекарств Всесвітньої організації охорони здоров'я. Наразі очевидно, що терапевтичний потенціал метформіну вийде за межі лікування діабету. Появляється все більше даних, демонструючих роль цього засобу в терапії багатьох захворювань, включаючи рак та кардіоваскулярну патологію. Крім того, існують докази того, що метформін замедлює процес старіння та модулює мікробіоту, яка, як відомо, має велике значення для підтримання здоров'я людини. В наступному обзорі обговорюються предложені молекулярні механізми, що пояснюють ці різноманітні ефекти.

Метформін та СД 2 типу

Согласно даним статистики, у світі в наразі близько 382 млн пацієнтів з СД. Из-за урбанизації та зв'язаної з нею роста широти ожиріння та малоподвижного способу життя в 2035 р. ця цифра, за прогнозами, досягне 592 млн. СД 2 типу, на який припадає 85-95% пацієнтів з діабетом, характеризується гіперглікемією, яка виникає внаслідок інсулерезистентності або нарушеної секреції інсуліну. Це захворювання з комплексною этиологією, що включає взаємодію між численними генетичними та зовнішніми факторами. Сильними предикторами СД 2 типу є отягочений сімейний анамнез, підвищений індекс маси тела, високе артеріальне тиску, низька фізична активність, нездорове питання та старший вік. В довгостроковій перспективі СД 2 типу може привести до тяжелого та небезпечної для життя осложнення, такими як кардіоваскулярні захворювання, нейропатія, ретінопатія та нефропатія. Розвиток цих осложнень може бути попереджено чи значально отсрочено за допомогою ефективного контролю рівня глюкози в крові, досягненням якого потребує модифікації образу життя та, в деяких випадках, назначення пероральних антигіперглікеміческих засобів, таких як метформін.

Несмотря на то что метформін використовується в лікуванні діабету з 1957 р., в наразі відкриваються всі нові та нові механізми його дії. Раніше антигіперглікеміческий ефект препарату пов'язували з підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну та підвищеним захватом глюкози периферичними тканинами. Сьогодні встановлено, що метформін діє переважно через підсилення супресії глюконеогенезу в печінці. У пацієнтів з діабетом метформін може знижувати глюконеогенез на 36%. Тем не менше молекулярні механізми, відповідальні за зниження продукції глюкози, залишаються предметом обговорювання.

Предложені механізми дії метформіну при СД 2 типу представлені на рисунку 1.

Молекулярні мишенні метформіну

Благодаря необичній гідрофільній природі метформін не може пасивно проникати через клеткові мембрани; його поступлення в гепатоцити проводять органическі катіонні транспортери (OCT). Встановлено, що терапевтична ефективність метформіну обумовлюється транспортером OCT1, при цьому генетичний поліморфізм OCT1 у людей може обумовлювати варіабельний відповідь на препарат. Після захвата гепатоцитом метформін накопичується в мітохондріальному матриксі. Считається, что ключовою мишеною метформіну є комплекс I дихательної ланцюга мітохондрій. Цей висновок був зроблений на основі двох незалежних досліджень, показавших, що метформін селективно інгибірує окислення субстратів комплекса I, але не субстратів комплексів II чи IV. Ці дані, здобуті на культурах

изолюваних гепатоцитів крів, внаслідок цього були підтвержені на численних клеткових моделях первинних гепатоцитів людини.

Механізм інгибування метформіну комплекса I точно не встановлено; предполагається, що підвищений рН мітохондріального матриксу превертить метформін в депротоновану форму з високою аффінністю до іонів міді. Ці мідні комплекси можуть взаємодіяти з чутливими окислювально-восстановлювальними реакціями дихательної ланцюга, що підтверджується з даними про залежність клеткових ефектів метформіну від здатності препарату зв'язувати мідь. Альтернативний механізм інгибування комплекса I недавно був описано Bridges та співавторами. Дослідники продемонстрували, що метформін неконкурентно інгибірує восстановлення убіхінона, вероятно, посередством зв'язування з інтерфейсом гідрофільних та мембранистических доменів, а також зв'язування цього

ферменту в неактивну конформацію з відкритою петлею.

Следствієм інгибування комплекса I метформіну є зниження продукції аденоzinтрифосфата (АТФ) з супутнім підвищением рівня аденоzinмонофосфата (АМФ) та аденоzinдифосфата (АДФ). Цей сдвиг енергетичного метаболізму клетки детектується головним енергетичним сенсором клеток – AMP-активованою протеїнкіназою (AMPK).

AMPK-залежні механізми

AMPK – ефективний регулятор енергетичного гомеостазу клеток, який активується путем зв'язування молекул АДФ чи АМФ з сайтом його регуляторної γ-субединиці. Це дозволяє клетці відчути на знижений енергетичний статус переходом з АТФ-потребляючого анаболіческого состояния в АТФ-продуцирующее катаболіческое состояние.

Ключевую роль AMPK в механизме дії метформіну було показано в 2001 р. після публікації відомого дослідження Zhou та співавторами. Учені установили, що метформін стимулює активацію AMPK в первинних гепатоцитах крів, і використовували інгибитор AMPK соєнін C, щоб продемонструвати необхідність AMPK для інгибування продукції глюкози під дією метформіну. В результаті цих даних були підтвержені Saw та співавторами, що втрата печеночної кінази B1 (LK1), яка є відповідальним активатором AMPK, отвіряє шлях активування AMPK та фосфорилювання її каталітическої α-субединиці, що виключає глюкозоніжливі ефекти метформіну у мишів, які живуть на багатій жирами дієти.

Було висказано предположення, що сигнальний путь LK1/AMPK, активується метформіном, змінює програму глюконеогенеза клетки путем інгибування опосередкованого циклическим аденоzinомонофосфатом (ЦАМФ) відповідної коактиватора транскрипції 2 (CRTC2), регулюваного елементом зв'язуванням белком (CREB), – ключевого

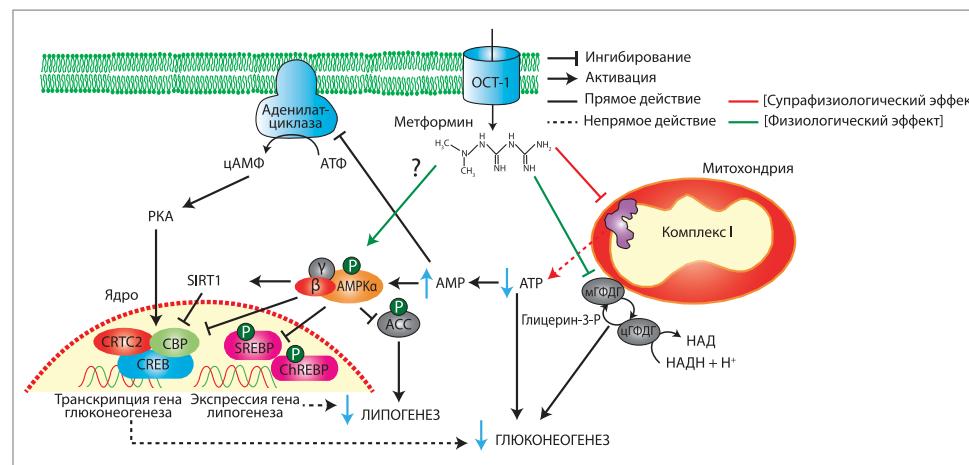


Рис. 1. Механізми дії метформіну при СД 2 типу

Метформін поступає в гепатоцит посередством OCT1 та накопичується в мітохондріях, де інгибіує комплекс I. Це призводить до зниження АТФ та супутнім підвищенню АМФ. Повишені рівні АМФ активують AMPK, при цьому метформін також напрямково сприяє активації AMPK. AMPK інгибіує транскрипцію гена глюконеогенезу за допомогою прямого та опосередкованого шляхом SIRT1. Крім того, AMPK інгибіує ліпогенез за допомогою фосфорилювання ACC та ChREBP, що покращує чутливість до інсуліну. Також існує ряд AMPK-незалежних механізмів дії метформіну. Сниження енергетичного статусу клетки може напрямково інгибіювати глюконеогенез. Повищені рівні АМФ обладають інгибіуючим ефектом на аденилаткіназу, що приводить до зниження продукції ЦАМФ. Це, в свою чергу, знижує активність PKA та її післяходящі мишенні, включаючи CREB. Метформін також інгибіує pGPD. Це нивелирує роль глицерина в глюконеогенезі та підвищує окислювально-восстановлювальний статус цитозолу, що діє на превертання лактата в пируват невигідним та таким чином лімітує використання лактата як субстрата для глюконеогенезу.

регулятора экспрессии гена глюконеогенеза). CRTC2 располагается в ядре клетки, где он соединяется с CREB и обеспечивает повышающую регуляцию коактиватора 1 α рецептора γ , активируемого пролифератором пероксидом (PGC-1 α), и его нисходящих целевых генов фосфоенолпирваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфата. Деактивация CRTC2 также может достигаться путем AMPK-опосредуемой индукции никотинамидфосфорибозилтрансферазы и сопутствующего повышения печеночного сиртуина 1 (SIRT1). Деацетилирование CRTC2 под действием SIRT1 делает его уязвимым к убиквитинированию, опосредуемому фотоморфогенезом 1, и деградации, следствием чего является ингибирование экспрессии гена глюконеогенеза. Также было установлено, что AMPK запускает диссоциацию транскрипционного комплекса CREB-CREB-связывающий белок (CBP)-CRTC2 путем фосфорилирования CBP в позиции Ser436.

Значимость статуса AMPK как основного медиатора действия метформина была поставлена под сомнение после публикации результатов работы Foretz и соавт. В этом исследовании было установлено, что метформин ингибирует продукцию глюкозы у трансгенных мышей, у которых отсутствуют печеночные каталитические субъединицы AMPK или LKB1. Авторы высказали предположение, что несоответствие между полученными ими результатами и предыдущими наблюдениями Saw и соавт. может быть обусловлено тем, что в последнем исследовании прямой эффект метформина на продукцию глюкозы в печени не оценивался, а изучалось влияние повторного назначения метформина на уровень глюкозы крови натощак. Следовательно, наблюдения Saw и соавт. в действительности могут быть отражением непрямого эффекта на ось AMPK-LKB1 продукции глюкозы в печени, вероятно, опосредуемого супрессией липогенеза под действием AMPK. Хорошо изученной мишенью AMPK является ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) – скоростной лимитирующий фермент, необходимый для образования малонил-КоА, который, в свою очередь, является предшественником липогенеза и ингибитором β -окисления. У мышей ингибирование ACC под действием AMPK регулирует индуцируемое метформином улучшение чувствительности к инсулину. Кроме того, AMPK может вызывать понижающую регуляцию экспрессии ряда липогенных генов. Таким образом, AMPK может отвечать за долгосрочный терапевтический эффект метформина, достигаемый посредством благоприятной модификации не только углеводного, но и липидного метabolизма, что способствует повышению чувствительности к инсулину.

Большинство исследователей полагают, что метформин активирует AMPK путем повышения соотношения АДФ/АМФ посредством ингибирования митохондриального дыхания, однако существуют и другие гипотезы. Например, метаболические изменения, вызываемые метформином в изолированных клетках скелетных мышц, не согласуются

с нарушением продукции энергии в митохондриях; скорее, они отражают прямое ингибирование фермента АМФ-деаминазы, что, в свою очередь, приводит к повышению уровней АМФ и активации AMPK. Также существует возможность того, что AMPK сама по себе является прямой мишенью метформина. В частности, установлено, что метформин в низких концентрациях может повышать образование АМФ- α фу-трехмерного гетеротрехмерного комплекса в гепатоцитах и *in vitro*, повышая фосфорилирование катализической α -субъединицы, хотя потенциальные сайты связывания метформина пока обнаружить не удалось. С другой стороны, в ряде исследований было продемонстрировано, что метформин не является прямым аллостерическим активатором. Таким образом, ингибирование дыхательной цепи с сопутствующим повышением уровней АМФ в настоящее время рассматривается как наиболее вероятный механизм, объясняющий активацию AMPK под действием метформина.

AMPK-независимые механизмы

Учитывая неоднозначность статуса AMPK как ключевого медиатора действия метформина, был предложен ряд AMPK-независимых механизмов. Один из них состоит в том, что ассоциированные изменения клеточного энергетического метabolизма могут непосредственно модулировать продукцию глюкозы. Глюконеогенез – энергетически затратный процесс, в котором для синтеза 1 молекулы глюкозы требуется 6 молекул АТФ. Поскольку терапия метформином приводит к снижению уровней АТФ, гепатоцитам приходится соответствующим образом снижать продукцию глюкозы. Так, Foretz и соавт. установили сильную корреляцию между снижением содержания АТФ и ингибированием продукции глюкозы в первичных мышиных гепатоцитах, инкубируемых с метформином, что свидетельствует о тесной взаимосвязи энергетического статуса гепатоцитов и продукции глюкозы в печени. Кроме того, изменения энергетического статуса клеток, вызываемые метформином, могут подавлять глюконеогенез путем аллостерического ингибирования эссенциальных ферментов. Например, АМФ действует синергически с фруктозо-2,6-бисфосфатом, ингибируя ключевой фермент глюконеогенеза фруктозо-1,6-бисфосфатазу.

Наличие у метформина молекулярных механизмов действия, не зависящих от транскрипционных изменений, подтверждается в исследованиях по изучению экспрессии генов. Форсированная экспрессия PGC-1 α (главного коактиватора генов глюконеогенеза) не препятствует проявлению метформин-индуцированного снижения продукции глюкозы в гепатоцитах. В ряде исследований также было установлено отсутствие корреляции между экспрессией генов глюконеогенеза и продукцией глюкозы в печени как на экспериментальных моделях у мышей, так и у пациентов с СД 2 типа. В целом результаты этих работ свидетельствуют о том, что ингибирование экспрессии генов

глюконеогенеза не является основной детерминантой клинических эффектов метформина; последние также достигаются благодаря изменениям энергетического метabolизма клеток и ассоциированному снижению глюконеогенеза.

Другой AMPK-независимый механизм действия метформина, включающий антагонизм в отношении эффектов глюкагона, был недавно предложен Miller и соавт. В серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* на первичных гепатоцитах мышей было продемонстрировано, что метформин и еще один бигуанид фенформин блокируют глюкагон-индуцированную активацию аденилатциклазы, что приводит к снижению синтеза цАМФ. Это, в свою очередь, снижает активность протеинкиназы А (РКА), предотвращая фосфорилирование критических субстратов глюконеогенеза, таких как 6-фосфофрукто-2-киназа / фруктозо-2,6-бисфосфатаза 1, CREB-1 и рецептор инозитолтрифосфата. По мнению исследователей, повышение внутриклеточных уровней АМФ, индуцируемое метформином, отвечает за ингибирование аденилатциклазы, вероятно, путем прямого связывания аденинового остатка АМФ с ингибиторным Р-сайтом.

Тем не менее следует отметить, что если антагонизм к глюкагону был бы основным механизмом действия метформина, применение этого препарата ассоциировалось бы с частыми эпизодами гипогликемии, как это наблюдается у трансгенных мышей, не имеющих рецепторов глюкагона. Однако одним из основных преимуществ метформина является очень низкая частота гипогликемии, поэтому его потенциальный антагонизм к глюкагону у человека, по-видимому, не полный или уменьшается компенсаторными механизмами.

Исследования, на которых основаны вышеуказанные модели AMPK-независимых эффектов метформина, подвергались критике за то, что в них использовались концентрации препарата, значительно превышающие максимальные терапевтические у пациентов с диабетом. Метформин назначается перорально, максимальная рекомендованная доза составляет 2,5 г/сут. Было продемонстрировано, что после приема однократной дозы 1,5 г пиковая концентрация в плазме у человека достигает примерно 4 мкг/мл, или 18 мкмоль. В то же время данные, полученные в экспериментах на животных, показали, что концентрация метформина в портальной вене печени значительно превышает таковую в системной плазме.

В исследованиях Foretz и соавт. и Miller и соавт. для демонстрации AMPK-независимых эффектов метформина действительно использовались высокие концентрации препарата, однако это не означает, что указанные эффекты не будут проявляться на клинически значимом уровне при применении более низких концентраций. В экспериментах *in vivo* на грызунах метформин часто назначается в дозах 250–350 мг/кг. Эти значения были получены с использованием стандартного метода конвертации доз между видами, основанного на нормализации площади поверхности тела. Согласно

данной формуле стандартная терапевтическая доза 20 мг/кг у взрослого человека (масса тела 60 кг) эквивалентна дозе примерно 250 мг/кг у мыши. Кроме того, установлено, что у мышей с диабетом для проявления терапевтического эффекта метформин приходится назначать в относительно высоких дозах. Также продемонстрировано, что метформин накапливается в очень высоких концентрациях во многих тканях. У мышей доза 50 мг/кг создает концентрации более 250 мкмоль в печени и еще более высокие концентрации в тонком кишечнике. Таким образом, в исследованиях *in vitro* на первичных гепатоцитах совершенно оправдано использование концентраций метформина, превышающих таковые в плазме или портальной вене. Кроме того, известно, что биологические эффекты метформина являются временно- и концентрационно-зависимыми, что, по-видимому, отражает свойство препарата накапливаться в митохондриальном матриксе. Это означает, что эффекты, наблюдавшиеся при высоких концентрациях, также могут проявиться и при более низких концентрациях после более продолжительного воздействия метформина.

Исследования, в которых для изучения AMPK-независимых механизмов действия метформина использовались нокаутированные по печеночной AMPK животные, следует интерпретировать с учетом недавно полученных доказательств важной роли тонкокишечной AMPK в реализации эффектов метформина. Главным местом действия метформина считается печень, однако активация AMPK в тонком кишечнике вносит существенный вклад в реализацию быстрого глюкозоснижающего эффекта препарата. В экспериментальном исследовании на инсулинорезистентных крысах было продемонстрировано участие оси «пищеварительный тракт – головной мозг – печень»: под действием метформина рециптор AMPK-глюкагоноподобного пептида-1 в двенадцатиперстной кишке передает сигналы в центральную нервную систему, которая, в свою очередь, дает «команду» печени снизить продукцию глюкозы. Результаты этого исследования также показали, что активация AMPK в органах, как правило, при более высоких концентрациях метформина (в миллиарном диапазоне), может отдаленно регулировать метabolизм тканей, непосредственно отвечающих за продукцию глюкозы.

Недавно был обнаружен новый механизм действия метформина, не зависящий ни от активации AMPK, ни от изменений энергетического статуса клетки. Madiraju и соавт. установили, что метформин ингибирует фермент глицерофосфатного шаттла митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу (mGPDG). Это предотвращает прямое использование глицерина как субстрата для глюконеогенеза, а также приводит к повышению окислительно-восстановительного статуса цитозоля, что делает невыгодным превращение лактата в пируват и таким образом ограничивает роль лактата в глюконеогенезе. Это исследование подчеркивает

Продолжение на стр. 32.

Метформін: нові горизонти застосування

Продовження. Начало на стр. 30.

значимості метформіна як неспецифічного препарата, способного впливати на величезну кількість молекулярних мішеней з ітоговим подавленням глюконеогенеза.

Метформін і кардiovаскулярні захворювання

К кардiovаскулярним захворюванням (КВЗ) відносяться болезнь серця та кровотока. За даними Британського фонду сердца (BHF), в Великобританії КВЗ являються причиною більше чверті всіх летальних ісходів та обумовлюють економіческі потери в сумі 19 млрд фунтов стерлінгів в рік. Одним із найсильніших факторів риска розвитку КВЗ являється СД 2 типу. Існують доказателства, що метформін може захищати від КВЗ пацієнтів з діабетом. Це особливо важно з урахуванням того, що КВЗ являються ведучою причиною смерті больних СД.

В масштабному дослідженні UKPDS лікування метформіном снизило ризик інфаркту міокарда (ІМ) на 39% по порівнянню з традиційною терапією за 10-річний період. Последуючі дослідження підтвердили благоприятну роль метформіна в защите проти кардiovаскулярних осложнень СД. Безусловно, ці позитивні ефекти метформіна частично можуть бути обумовлені улучшенням метаболізму глюкози та ліпідів, однак існує ряд інших механізмів, що пояснюють непосредственне впливання препарата на кардiovаскулярну систему.

Результати численних досліджень свідчать про те, що метформін обладнає антиатеросклеротичними ефектами за рахунок улучшення целостності ендотеля та предотвращення формування атеросклеротичних бляшок. Особливість, встановлено, що активування АМРК під дією метформіна зменшує повреждение ендотеліоцитів, вызваним окислительним стресом на фоні гіперглікемії. Цей процес опосередкований інгибіторем сигнального шляху протеїнінази C-NAD(P)H-оксидази. В результаті зниження продукції активних форм кислорода (АФК) в цитозолі зупиняється ініціацію петлі положительної обратної зв'язки між обертанням АФК в мітохондріях та розщепленням последніх, що, в свою чергу, предотвращає ендотеліальний апоптоз через зниження мембранного потенціала мітохондрій.

В умовах інсулинорезистентності метформін також проявляє анти тромботичні властивості. Наприклад, метформін протидіє стимулюючому ефекту гіперінсульнемії на продукцію інгибитора активатора плазміногена 1 (PAI-1) – отрицательного регулятора фібриноліза, що участь в обертанні кровяного сгустка. Предполагається, що цей ефект опосередкований не улучшенням чувствительності до інсулулу, асоційованим з метформіном,

а непосредственным інгибіванням експресії гена PAI-1. Крім того, у пацієнтів з інсулинозависимим діабетом лікування метформіном значително зменшує агрегацію тромбоцитів. Це наблюдение може пояснитися результатами експериментального дослідження, в якому було встановлено, що метформін АМРК-залежно ускладнює фосфорилизацію Ser1179 ендотеліальної синтази оксида азота (NO), що улучшує біодоступність NO для ендотелія крупних судин. Як відомо, NO іграє ключеву роль в підтриманні сосудистого гомеостазу, виконуючи багато функцій, включаючи інгибіцію агрегації тромбоцитів, та таким чином вносить суттєвий вклад в захист від розвитку ішемічної хвороби серця (ІБС).

Помимо ендотелій-протекторних ефектів метформін впливає на функцію кардіоміоцитів, що в експериментальних дослідженнях асоціювалось з зменшенням діабетичної кардіоміопатії. Последня являється ведучою причинною сердечної недостаточності та характеризується сосудистою дисфункциєю, розвиваючоюся незалежно від ІБС та артеріальної гіпертензії. Висловлювалося предположення, що метформін може коригувати нарушення релаксації кардіоміоцитів путем тирозиніназозависимої модуляції кальцію. Внаслідок цього було продемонстровано, що

зменшення діабетичної кардіоміопатії при лікуванні метформіном асоціюється з АМРК-опосередкованою повышаючою регуляцією аутофагії. Кардіальна аутофагія є важливим механізмом гомеостазу, підтримуючим діабетичну кардіоміопатію. АМРК, активовані метформіном, захищає кардіоміоцити путем розривання комплекса беклін-1-Blc-2 (відомого також як комплекс В-клеточної лімфоми 2) та переключення процесів апоптозу на аутофагію. В експериментальних дослідженнях на мишах з діабетом восстановлення аутофагії улучшило структуру та функцію серця.

Існують доказателства, що метформін проявляє кардіопротекторні ефекти в контексті повреждения внаслідок ішемії-реперфузії після ІМ. Назначення метформіна на протяженні перших 15 хвилин після реперфузії обмежувало розміри інфаркту в ізольованих сердцах крізь з діабетом та без діабета. Цей ефект опосередкований активацією сигнального шляху протеїнінази B (Akt) / фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат-3-кінази (PI3K), що предотвращає відкриття мітохондріальної пори переходної проницаемості (mPTP) – ключового триггеру клеточної смерті во время реперфузії. Зменшення розмірів інфаркту при лікуванні метформіном також обяснюється АМРК-опосередкованим зниженням активності ендотеліальної синтази NO. Інтересно, що новий низкомолекулярний активатор АМРК (A-76922)

діє синергично з метформіном, що проявляється в усиленні кардіопротекторних ефектів активації АМРК.

Метформін може зменшувати повреждение, обумовлене ішеміє-реперфузією, не тільки в острім періоді, але і в довгостроковій перспективі. Так, в експериментальному дослідженні назначення метформіна на протяженні 4 тижнів зменшило розміри ІМ незалежно від наявності діабета. При цьому кардіопротекторні ефекти, набуваючись у животних з діабетом, асоціювалися з улучшенням структури мітохондрій, вероятно, за счет активації АМРК та зниження експресії PGC-1α. Довготривале лікування метформіном після ІМ також може оказувати позитивний ефект. Було установлено, що 12-недельна терапія метформіном після ІМ зменшує ремоделювання серця та таким чином може отсрочувати розвиток сердечної недостатності.

Рознообразні позитивні ефекти метформіна на кардiovаскулярну систему, в тому числі при діабеті, в наступній час досліджуються в рандомізованих контролюваних дослідженнях.

Метформін і рак

Всім світу злокачественні новообразування являються ведучою причиною смерті. Проведений недавно в Великобританії аналіз показав, що більше 50% людей в віці до 65 років в той чи інший період життя діагностуються раком. Висока соціально-економічна значимість онкопатології заставляє расходувати великі кошти на дослідження нових методів лікування. Несмотря на це, тільки 5% протиопухолевих препаратів, досягаючих I фази клінічних досліджень, в кінцевому підсумку отримують одобрение, і навіть найновіші таргетні препарати лише слабко позитивно впливають на виживаність.

Інтерес до метформіну в області онкології виник в 2005 р. після публікації епідеміологічного дослідження, в якому було встановлено зв'язок між лікуванням цим препаратом та зниженим ризиком раку у пацієнтів з діабетом. В наступному в числі численних досліджень підтвердилося протекторна роль метформіна в контексті розрізненнях злокачествених опухолей, включно з гепатоцеллюлярним раком, раком кишечника та піщевода, в діабетичній популяції. Способність метформіна змінювати метаболізм опухолевих клітин та взаємодіяти з різними метаболіческими шляхами свідчить про те, що цей препарат може бути ефективним в предотвращенні розвитку та замедленні прогресування різних типів раку. Предполагається, що ці механізми протиопухолевих ефектів метформіна представлені на рисунку 2.

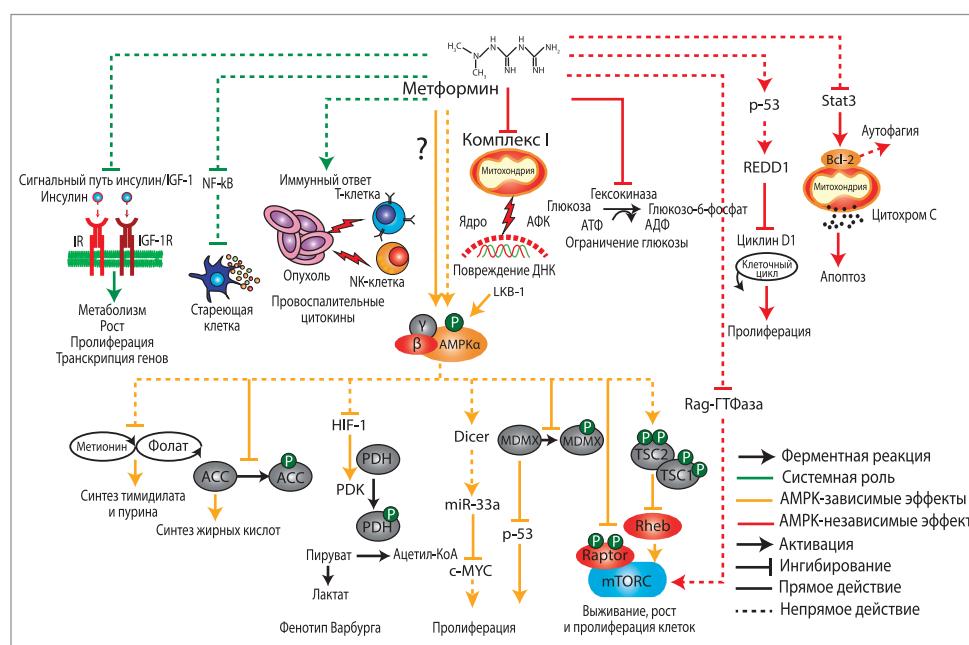


Рис. 2. Механізми противоракових ефектів метформіна

На системному рівні метформін може підтримувати розвиток опухолі путем зниження передачі сигналів в сигнальному шляху інсулін/IGF-1, що предотвращає відновлення провоспаліторних цитокінів посередством NF-кБ та в результаті підвищення іммунного відповіді (посередується натуруальними кіллераами та цитолітичними Т-лімфоцитами) на опухолеві клітини. Метформін також впливає на ракові клітини, багато з яких опосередковані АМРК. При активуванні АМРК метформін наражає енергетичний метаболізм в ракових клітинах путем інгибіції глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (G6PDH). АМРК також може блокувати метаболізм фолату та метіоніну, необхідних для синтезу нуклеотидів. АМРК виконує понижуючу регуляцію на онкоген c-MYC путем інгибіції експресії Dicer та підвищуючу регуляцію на опухолевий супрессор p53 посередуєм інгибіції його пріоритетного регулятора MDMX. Крім того, АМРК блокує сигнальний шлях mTORC1 путем інгибіції Raptor та активування TSC2. Також описані АМРК-незалежні механізми. Метформін може захищати ДНК від повреждень путем інгибіції комплекса I та підтримання продукції активних форм кислорода. Метформін також інгибітує активність гексокіназ та наражає захват глюкози. Метформін може блокувати сигнальний шлях mTORC1 навіть в відсутності АМРК путем інгибіції Rag-GTPаз. Крім того, метформін знижує рівень регулятора клеточного цикла цикліну D1 p53- та REDD1-звисимим путем. Наконец, метформін сприяє апоптозу ракових клітин посередуством понижуючої регуляції сигнального шляху Stat3/Bcl-2 через відновлення цитохрома C, а також підвищує аутофагію.

Возможно, защиту от рака обеспечивают системные эффекты метформина. В экспериментальных и эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) могут способствовать развитию злокачественных опухолей за счет стимулирования пролиферации эпителиальных клеток. Метформин может предотвращать непластическую активность путем снижения гиперинсулинемии и уровней этих сигнальных молекул. Кроме того, метформин может модифицировать воспалительные процессы, принимающие участие в прогрессировании рака. Например, установлено, что метформин блокирует активность ядерного фактора транскрипции каппа B (NF-кB), уменьшая секрецию провоспалительных цитокинов стареющими клетками. Этот механизм также объясняет антиэйджинговые свойства препарата. Недавно было продемонстрировано, что метформин усиливает иммунный ответ на раковые клетки, в частности защищает опухоль-инфильтрирующие лимфоциты CD8+ от апоптоза и функционального истощения. Многообещающей находкой стало также то, что метформин способен повышать эффективность экспериментальной противоопухолевой вакцины путем улучшения выживаемости Т-клеток памяти.

AMPK-зависимые механизмы

Противоопухолевые эффекты метформина в значительной степени опосредуются активацией сигнального пути LKB1/AMPK. LKB1 является опухолевым супрессором, и мутация гена LKB1 ассоциируется с синдромом Пейта-Йегерса – врожденным заболеванием с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Было продемонстрировано, что протекторный эффект метформина ослабляется при фармакологическом ингибировании AMPK и в экспериментальных моделях у AMPK-нокаутированных животных. Активация AMPK приводит к подавлению передачи сигналов в пути mTOR (мишени рапамицина мlekопитающих) – нутриентчувствительного регулятора синтеза белка, роста и пролиферации клеток. Этот эффект достигается путем прямого фосфорилирования Ser1345 и Thr1227 опухолевого супрессора TSC2 (белка туберозного склероза 2), который формирует mTOR-комплекс 1 (mTORC1) с TSC1. Кроме того, AMPK может предотвращать активацию mTORC1 посредством фосфорилирования его связующего партнера Raptor.

Активация AMPK сопровождается подавлением эффекта Варбурга – приобретаемого раковыми клетками метаболического фенотипа, который характеризуется предпочтением аэробного гликолиза над окислительным фосфорилированием. Эта трансформация облегчается гипоксия-индукционным фактором 1α – транскрипционным фактором, активирующим экспрессию гликогенитического гена в ответ на передачу сигналов mTORC1. Кlassической метаболической характеристикой рака, связанной с эффектом Варбурга, является повышенный синтез жирных кислот de novo

и повышенные уровни ключевого липогенного фермента – синтетазы жирных кислот (FAS), описанные при различных типах рака у человека. Установлено, что активация AMPK снижает экспрессию FAS в клетках рака предстательной железы и уменьшает их выживаемость. В экспериментальном исследовании на модели карциномы толстой кишки было продемонстрировано, что метформин снижает экспрессию FAS и противодействует стимулирующему влиянию высококалорийной пищи на рост опухоли. Эти данные свидетельствуют о том, что метформин может проявлять свои противоопухолевые эффекты путем изменения метаболизма глюкозы и липидов, что в конечном итоге ограничивает доступ раковых клеток к субстратам, необходимым для роста.

Недавно в нескольких работах было установлено, что метформин может действовать как антифолатный препарат, нарушая фолатный цикл подобно аналогичному эффекту антифолатных химиотерапевтических агентов. Фолатный, или одноуглеродный, цикл является ключевым регулятором клеточного метаболизма и интегратором нутриентного статуса. Он ассимилирует глюкозу и аминокислоты, которые посредством химических реакций трансформируются для выполнения различных биологических функций. Последние включают клеточный биосинтез, регуляцию кислотно-основного состояния, регуляцию эпигенетики путем метилирования нуклеиновых кислот и белков, сохранение генома посредством регуляции пула нуклеотидов. Например, фолатный цикл регулирует de novo синтез нуклеотидов, необходимых для починки и репликации ДНК, а также для продукции универсального донатора метильной группы S-аденозилметионина, принимающего участие в различных реакциях метилирования, в частности метилирования ДНК. Химиотерапевтические препараты, такие как метотрексат, аминопретин и азасерин, блокируют фолатный метаболизм и нарушают de novo синтез тимидилатных и пуриновых нуклеотидов. Установлено, что метформин нарушает метаболизм фолата и метионина у *Escherichia coli*, а также в клетках рака грудной железы с одновременным снижением метаболитов глутатиона и триптофана.

Помимо вышеописанных изменений метаболизма метформин может регулировать клеточный цикл путем взаимодействия с классическими онкогенами и опухолевыми супрессорами. Например, было продемонстрировано, что метформин вызывает AMPK-зависимую понижающую регуляцию c-MYC в клеточных линиях рака грудной железы. Этот эффект опосредуется повышенной экспрессией miR-33a (микроРНК, которая связывается с регионом 3'UTR c-MYC), что, в свою очередь, вызывает повышающей регуляцией фермента РНКазы III Dicer в ответ на лечение метформином. Модуляция Dicer под действием метформина имеет особую значимость с учетом того, что низкие уровни этого фермента ассоциируются с неблагоприятным прогнозом

при раке яичников, грудной железы и легких.

AMPK-независимые механизмы

Описан также ряд AMPK-независимых механизмов, объясняющих противоопухолевые свойства метформина. В частности, метформин может защищать ДНК от повреждений и мутаций, подавляя продукцию АФК комплексом I. Кроме того, может активировать mTORC1 в отсутствие AMPK, что достигается ингибированием Rag-GTФаз, отвечающих за индуцирование транслокации mTORC1 в клеточные компартменты, содержащие активатор mTORC1 – Rheb (гомолог Ras, концентрирующийся в головном мозге). Антипролиферативные эффекты метформина при раке предстательной железы связаны с AMPK-независимым ингибированием критического регулятора клеточного цикла циклина D1. Предполагается, что данный процесс опосредуется p53-зависимой повышающей регуляцией REDD1 (белка, регулируемого при эмбриогенезе и повреждении ДНК). Исследование, проведенное на клетках плоскоклеточного рака пищевода, показало, что метформин способствует их апоптозу и аутофагии, эффективно подавляя рост опухоли. Этот эффект был обусловлен инактивацией сигнального пути Stat3 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3) / Bcl2. На другой клеточной модели были продемонстрировано, что метформин нарушает захват глюкозы клетками рака легкого путем аллостерического ингибирования гексокиназы-II. Дефицит этого энергетического субстрата вызывает деполяризацию митохондрий с последующим апоптозом. Аналогичный эффект также наблюдался в отношении клеток рака грудной железы.

Комбинированная противоопухолевая терапия с включением метформина

Получены доказательства, что метформин улучшает ответ раковых клеток на лучевую терапию, а также повышает чувствительность различных типов раковых клеток к широкому применяемым химиотерапевтическим средствам, включая цисплатин, паклитаксел, карбоплатин и доксорубицин. Однако следует отметить, что метформин снижал цитотоксический эффект цисплатина на клеточных линиях глиомы, нейробластомы, фиброзаркомы и лейкоза посредством AMPK-независимой регуляции сигнального пути выживания Akt. Метформин может быть особенно эффективным при использовании в комбинации с низкомолекулярными ингибиторами киназы. На клеточных линиях меланомы было продемонстрировано, что эффективность ингибиторов протеинкиназы BRAF (гомолога B1 вирусного онкогена мышиной саркомы v Raf) ограничивается компенсаторным окислительным фосфорилированием. Соответственно, ингибиторы окислительного фосфорилирования повышают эффективность этих препаратов. В отличие от многих ингибиторов окислительного фосфорилирования, проявляющих выраженную токсичность, метформин имеет благоприятный

профиль безопасности и, следовательно, высокий терапевтический потенциал.

Метформин и старение

Биологическая основа процесса старения остается главной загадкой для науки, однако за последние годы на пути к ее решению был достигнут значительный прогресс. Генетические, диетические и фармакологические вмешательства могут улучшать здоровье и продлевать жизнь ряда лабораторных организмов, таких как нематода *Caenorhabditis elegans*, плодовая муха *Drosophila melanogaster* и домовая мышь *Mus musculus*. Эти вмешательства ослабляют процесс старения и увеличивают продолжительность жизни, защищая от возрастных патологических изменений. Например, контролированное снижение потребления пищи без нутритивной недостаточности продлевает жизнь многим животным. Метформин может имитировать этот эффект и таким образом обеспечивать схожие преимущества у человека.

Бигуаниды и выживаемость C. elegans

В многочисленных исследованиях было установлено, что бигуаниды могут поддерживать и продлевать жизнь *C. elegans*. В одной из первых таких работ назначение буформина в дозе 0,1 мг/мл на протяжении жизни (включая личиночную стадию) увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни взрослого червя на 23 и 26% соответственно. Назначение метформина на протяжении жизни в дозе 50 ммоль увеличивало среднюю продолжительность жизни на 40%. Интересно, что более низкие и более высокие дозы метформина (10 и 100 ммоль соответственно) не имели подобного эффекта. В двух недавних исследованиях было продемонстрировано, что эффекты метформина в дозе 50 ммоль не зависят от его назначения на ранних стадиях развития и увеличение выживаемости также достигается при использовании препарата в более поздние периоды жизни. Аналогичным образом фенформин в концентрациях 1,5; 3 и 4,5 ммоль продлевал жизнь взрослых червей на 5, 21 и 26% соответственно. Так как же бигуаниды увеличивают продолжительность жизни *C. elegans*?

Метформин обладает комплексным механизмом действия, вызывая широкий спектр физиологических эффектов. Установлено, что способность препарата продлевать жизнь в значительной степени связана с его влиянием на метabolizm фолата и метионина бактерий-симбионтов. Кроме того, метформин действует как прямой метаболический стрессор (вероятно, путем ингибирования комплекса I дыхательной цепи), активируя ответ на окислительный стресс и детоксикацию с вовлечением ряда метаболических медиаторов, включая AMPK и SKN-1. Это подтверждается тем, что назначение антиоксидантов, таких как N-ацетилцистеин, препятствующих продукции АФК и мутаций AMPK/SKN-1, нарушает

Продолжение на стр. 34.

Метформін: нові горизонти застосування

Продовження. Начало на стр. 30.

розвиток адекватного детоксицируючого відповіді, індукованого метформіном через вплив на бактеріальний метаболізм.

Метформін може не тільки продовлювати життя, але і підвищувати довготривалість здорового життя *C. elegans*. Так, метформін знижує накопичення пігмента молекулярного пошкодження ліпофусціна, підвищує подвижність на поздніх періодах життя, знижує накопичення жирової тканини, ослаблює возрастні морфологічні зміни і підвищує виживаність особей, підвергаючись довготривалій аноксії.

Бигуаниди і виживаність комах

У комах ефекти бигуанідів на виживаність мають свої особливості. Назначення метформіну в дозах 1; 2,5 і 5 ммо/д не впливало на виживаність чоловічих і жіночих особей *D. melanogaster*, при цьому більш високі дози (100 ммо/д у самців; 25, 50 і 100 ммо/д у самиць) знижали цей параметр, несмотря на выраженную активацию AMPK и снижение жировых запасов. Этот результат противоречит данным других работ, где было продемонстрировано, что повышенные уровни экспрессии и активации AMPK увеличивают выживаемость *C. elegans* и *D. melanogaster*.

Хорошо описаною особливістю предіабета у людей є інфекціонно-індукована гіперглікемія. На моделі ожиріння у *D. melanogaster* назначення метформіну в дозі 10 ммо/д знижало неблагоприятні наслідки інфекції *Rhizopus* – гриба, викликаного мукомікоозом у людей з діабетом. Метформін зменшував масу тіла, нормалізував рівень глюкози, підвищував виживаність вследстіві інфекції, і підвищував виживаність. При назначені в дозі 5 ммо/д метформін замедлював возрастні зміни кишечних стволових клітин *D. melanogaster*, що проявлялося в зниженні молекулярних маркерів пошкодження ДНК gH2AX foci і 8-oxodG. В одному з останніх досліджень, проведених на домових сверчках *Acheta domesticus*, метформін підвищував середню і максимальну довготривалість життя у 23,2% чоловічих і 43,7% жіночих особей.

Бигуаниди і виживаність грызуноў

Результати багатьох досліджень, проведених на грызунах, вказують на еволюційно збережену роль бигуанідів. Назначення метформіну мишам ліній HER-2/neu, SHR, 129/Sv, C57BL/6 і B6C3F1 в широкому спектрі дозировок підвищувало довготривалість життя на 4-38%. При цьому встановлено, що цей ефект препарату залежить від генотипа, статі, використовуваного бигуаніда і його дози, а також від тривалості лікування. В цілому, чим пізніше почалося лікування, тим менше вираженим було продовлення життя (схожа залежність була відзначена і в експериментах з *C. elegans*). Наприклад, назначення мишам SHR метформіну в 15-місячному віці не підвищувало довготривалість життя по порівнянню з назначенням в 3-місячному віці (0 vs 38% відповідно). У мішів C57BL/6 доза метформіну 0,1% від сумарного раціону продовлювала життя на 5,83%, тоді як доза 1% – зменшувала її на 14,4%; зменшення довготривалості життя було обумовлено нефротоксичностю. У мішів 129/Sv назначення метформіну продовлювало життя на 5% у самиць, але не у самців. Інтересно, що вплив бигуанідів на довготривалість життя крів'їв менше виражено по порівнянню з мішами.

Задовільнення старіння і продовлення життя лабораторних тварин при назначені метформіну, як правило, обумовлено широким спектром ефектів препарату, включаючи зміни ваги та температури, нормалізацію сывороточних рівнів глюкози, інсуліну, тригліцидів та холестеролу, регуляцію естрогенової функції та антионкотичні ефекти. Недавно в дослідженні Martin-Montalvo та спів. було встановлено, що метформін, імітуючи ефекти обмеження енергетичної цінності раціону, виконує важливу роль в продовленні життя та збереженні здоров'я. Метформін підвищує фітнес, підвищує чутливість тканей до інсуліну, знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності та холестерола без

зниження калорійності раціону. Інтересно, що підвищення активності AMPK при назначенні метформіну відбувається без супутніх змін в дихальній цепі. Крім того, метформін активує антиоксидантні та противоспалітні відповіді, що зменшує окислительне пошкодження тканин та хронічне воспалення.

В цілому накоплені експериментальні дані сформували базис для клінічного застосування метформіну як антиїдзингового препарату. Продовлення досліджень в цій області, очевидно, має величезні перспективи.

Метформін і підвищення довготривалості життя людини

На сучасній етап розвитку дослідження, в яких оцінювалася вплив метформіну на виживаність здорових людей, не проводилися. В 10-річному рандомізованому клінічному дослідженні метформіну у пацієнтів з ізбыточною масою тіла чи ожирінням, страдаючих СД 2 типу (UKPDS-0), були продемонстровані довгострокові благоприятні ефекти препарату на здоров'я та виживаність, при цьому було відмінено зниження кардіальної та загальної смертності у пацієнтів, які отримали метформін. Важно відмітити, що метаболічні переваги, отримані від лікування метформіном, зберігаються навіть після його зупинки. Тем не менше молекулярні механізми, посередством яких метформін проявляє отдалені ефекти на виживаність, не пов'язані з гікемічним контролем, залишаються непідкорими.

Інтересно, що в дослідженні UKPDS-S, яке тривало 6,6 років, комбінована терапія метформіном та производним сульфонілмочевинами (ПСМ) по порівнянню з монотерапією ПСМ в рознородній групі пацієнтів з СД 2 типу (як з нормальним масою тіла, так і з ізбыточним весом та ожирінням) проявляла потенційно негативні ефекти. Учитувайши ці дані та результати експериментальних досліджень, для кращого розуміння довгострокових благоприятних ефектів метформіну на довготривалість життя людини целесообразно проведение

нових досліджень, насичених на здорову та юначеску популяцію.

Метформін і мікрофлора

Практически всі живі організми не живуть в ізоляції, а формують тесні взаємовідносини з іншими видами, передусім з мікроорганізмами. Кишечник є домом для більшості мікрофлор, населяючих тіло людини, і ця широка популяція бактерій, які називають «забутим органом», виконує важливу роль у багатьох метаболіческих процесах з важливими наслідками для фізіології та модуляції метаболіческих фенотипів людини. На сучасній етапі встановлено зв'язок між змінами кишечної мікрофлори (вызваними дієтой, антибіотикотерапією та ін.) та розвитком таких захворювань, як ожиріння, СД 2 типу, метаболічний синдром та онкологія, а також ускоренім старінням, т.е. мікрофлора може слугувати біомаркером здоров'я макроорганізму. Следово, препарати, широко застосовувані в лікуванні метаболіческих захворювань, асоційовані з дисфункциєю мікрофлори, можуть впливати на мікрофлори популяції та таким чином підвищувати здоров'я людини (рис. 3). Вопрос про те, в якій ступені зміни мікрофлори пояснюють благоприятні ефекти метформіну при метаболіческих захворюваннях, залишається відкритим. Предполагається, що цей препарат може модулювати склад та функції бактерій, населяючих гастроінтеншінальний тракт.

Метформін змінює метаболізм та регулює фізіологію *C. elegans*

Нематода *C. elegans* сформувала корисні взаємовідносини з *E. coli*, відображаючи, хоча і в упрощеному вигляді, подібні асоціації «здорових» кишечних бактерій у людини. Було встановлено, що у *C. elegans* метформін змінює бактеріальний метаболізм фолата та метіоніна, імітуючи дію ограниченої енергетичної цінності пищи. При цьому метформін замедлює процес старіння тільки в присутності *E. coli*. Інтересно, що у людини метформін також може викликати дефіцит фолата та вітаміну *B₁₂* з повільнішим підвищенням рівня гомоцистеїну.

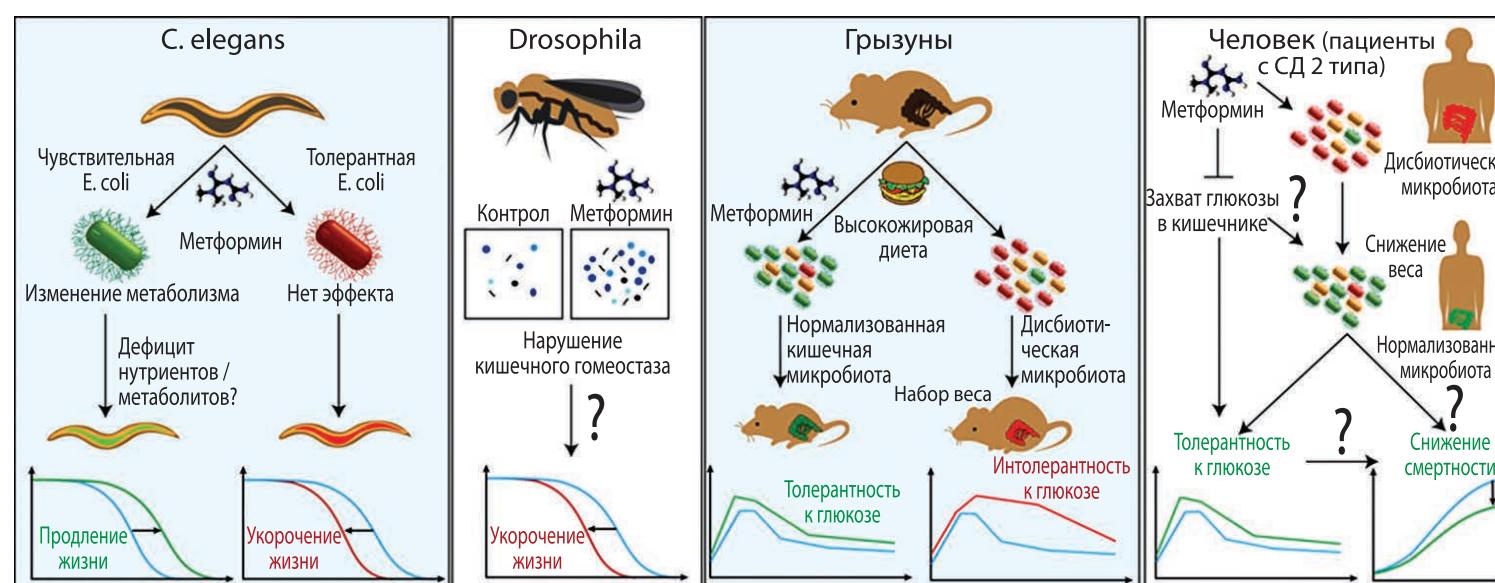


Рис. 3. Вплив метформіну на фізіологію гастроінтеншінального тракту: регуляція СД 2 типу та виживаність в експериментальних моделях та у людей

Метформін підвищує виживаність *C. elegans* при культивуванні з чувствительним штамом *E. coli*, чого не набувається в присутності толерантного штама. У дрозофіл високі концентрації метформіну викликають порушення кишечного гомеостазу з підвищенням обсягу фекальних мас, що коррелює з зниженням довготривалості життя. У мішів, що живуть на дієті з високим вмістом жиров, метформін нормалізує кишечну мікрофлору та за рахунок цього підвищує гомеостаз глюкози. У пацієнтів з СД 2 типу метформін сприяє зниженню ваги та підвищує толерантність до глюкози за рахунок зниження захвата глюкози, а також посередством прямих змін кишечної мікрофлори, що в кінцевому результаті може підвищувати довготривалість життя.

Метформін впливає на кишечний гомеостаз у насекомих

Пищеварительний тракт *D. melanogaster* являється одним із найбільш досліджених органів цього комахоподібного. Так і у людей, задержка і абсорбція рідини, перистальтика, кишечний транзит, частота дефекації і характер стула у дрозофіл подвергаються складної гомеостатичної регуляції. В попередніх дослідженнях було встановлено, що мікрофлора *D. melanogaster* модулює розвиток і метаболічний гомеостаз організму-хозяїна посередством впливу на сигнальний путь інсуліну, тем не менше значуща роль бактерій поки не встановлена.

Вплив метформіну на функцію пищеварительного тракта у гризунів

Ісследування на мишах показали, що метформін накаплюється в стінці кишкі в дуже високих концентраціях, і це може пояснити ефекти препарата на організм хозяїна. В цілому результати дослідження на гризунах вказують на те, що кишечник являється головним органом, регулюючим дією метформіну. Установлено, що метформін не тільки замедляє абсорбцію глукози в пищеварительному тракті, але і спирається на її утилізацію через неокислітного анаеробного метаболізма. Лактат як продукт анаеробного метаболізма по порталійній вені може поступати в печень і там утилізовуватися як субстрат для глюконеогенезу. Следовательно, кишечник іграє важливу роль в глукозоснижаючих ефектах метформіну і одночасно слугує захисним механізмом, предотвращаючи гіпоглікемію.

Большість мікрофлор, що існують з організмом-хозяїном, знаходяться в пищеварительному тракті і тому подвергаються селективному впливу високих концентрацій метформіну. СД 2 типу і ожиріння характеризуються структурними і функціональними змінами популяції кишечних мікрофлор, вспалітельним состоянням і нарушением бар'єрної функції кишечника. Схожість ефектів мікрофлори і метформіну на ожиріння і регуляцію глукози крові вказує на існування об'єктивних механізмів, при яких протидіївітальні ефекти метформіну досягаються як прямим путем, так і опосередковано завдяки впливу на кишечну мікрофлору.

В двох недавно завершившихся дослідженнях було встановлено, що у мішків, що існують на дієті з високим вмістом жиров, метформін улучшає метаболічні маркери і приближує склад фекальної мікрофлори до та-кового у животних, що отримують нормальне питання. С помощью метагеномного аналізу було продемонстровано, що метформін викликає глибокий сдвиг специфіческих підгруп бактерій, в частності збільшує вміст мікроорганізмів роду *Akkermansia*. Крім того, метформін підвищує кількість бактерій, що випускають мукін, який

являється істочником пітнання для *Akkermansia muciphila*. Ізвестно, що назначення цієї бактерії в качестве пробіотичного препарату асоціюється з улучшенням метаболічного профілю, зниженням метаболіческої ендотоксемії і воспалення жирової ткани, улучшенням гликеміческого контролю і зниженням інсулинорезистентності; все ці ефекти також властиві метформіну.

У мішків, що отримують обогащеною жирами пітнання, метформін також підвищує популяцію лактобацилл. *Lactobacillus* є однією з бактерій, які можуть утилізувати глукозу з образуванням лактату. Примітно, що улучшення гомеостаза глукози при назначенні метформіну дещо зменшується при супутній застосуванні антибіотиків широкого спектра дії. Ці дані свідчать про те, що кишечна мікрофлора є терапевтичною мішеною для метформіну. По-видимому, підвищені рівні лактату і інших субстратів для глюконеогенезу (пірувату, аланину) при леченні метформіном не тільки захищають макроорганізм від гіпоглікемії, але і модифікують структуру мікрофлори, надаючи нові енергетичні субстрати визначеному бактеріям.

В дослідженнях на мішках було встановлено, що комбінована терапія пробіотичними пітнаннями, такими як олігофруктоза, і метформіном улучшає метаболічний профіль у животних, що існують на дієті з високим вмістом жиров. При цьому олігофруктоза і метформін проявляють синергічне і аддитивне благоприятне дією на масу тела, печеночні тригліциди, секрецію глукозозависимого інсулінотропного поліпептида і лептина, а також на активування AMPK, при цьому значителіше збільшується вміст біфідобактерій, таких як *Bifidobacterium* spp.

Вплив метформіну на кишечник і кишечну мікрофлору людини

Терапевтичні дози більшості протидіївітальних препаратів, що існують у пацієнтів з СД 2 типу, знаходяться в діапазоні мікрограм і міліграм. В то ж часі ефективні дози метформіну можуть досягати 2,5 г/сут. Тонкий кишечник є основним місцем всасування і аккумуляції метформіну у животних і людини. Время абсорбції $T_{1/2}$ становить 0,9-2,6 ч і залежить від їжі, яка може отримувати цей процес приблизно на 35 хвилин. Метформін є стабільним і не зв'язується з білками, біодоступність становить 50-60%. Після перорального приєдання метформін досягає максимальної концентрації в периферичній плазмі через 2 ч, відносительно швидко знищується (період пів-зведення - 1,7-4,5 ч) і екскретується в неизмененому вигляді з калом і мочою. Також у гризунах, метформін створює високі концентрації в стінці тонкого кишечника людини, в 30-300 раз превищуючи

концентрації в плазмі і інших тканинах. Концентрація метформіну в просвіті кишкі після приєдання дози 850 мг у пацієнтів з СД 2 типу становить близько 20 мікromоль. В цілому ці дані свідчать про те, що ефекти метформіну на тонкий кишечник можуть відрізнятися від такових на інші тканини і також можуть пояснювати профіль побічних ефектів, властивих цьому препарату.

Наибільш поширенням побічним ефектом, асоційованим з назначенням метформіну, є диспепсія. Лактатацидоз при леченні метформіном реєструється дуже редко (3-9 на 100 тис. пацієнто-лет), і ще рідко викликає фатальний результат (2-4 на 100 тис. пацієнто-лет). С іншої сторони, диспепсічні симптоми виникають на ранніх етапах терапії, зменшуються з часом і часто виникають після зупинки лікування і повністю зникають після його відновлення. Ці симптоми, як правило, мають легкий характер і можуть включати диарею, болі в животі, тошноту і рвоту, дисгевізію, вздутий і запор. Точні механізми їх розвитку не встановлені. Предполагається, що вони можуть виникати внаслідок змін метаболізму серотоніну, інкретинів, глукози і жирних кислот.

В недавніх дослідженнях також було продемонстровано, що метформін змінює мікрофлору в пищеварительному тракті. Це нова інтересна гіпотеза, яка може пояснити зміни в ефектах препарата при диспепсічних проблемах. Karlsson і соавт. дослідили склад і функцію фекальної мікрофлори у 145 пацієнтів з СД 2 типу, які отримували метформін 70-літніх європейських жінок з нормальним обміном глукози, зниженою толерантністю до глукози і СД 2 типу. Метагеномний аналіз пацієнтів з СД 2 типу показав підвищені рівні представників родів Enterobacteriaceae (*Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* і *Salmonella*) і знижені рівні Clostridium і Eubacterium. При цьому було відмінено статистично значима кореляція між вмістом *E. coli* і рівнем глукагоноподібного пептиду. Секреція послідовного, як відомо, знижується у пацієнтів з СД 2 типу, коли метформін підвищує рівні в плазмі.

Іншими побічними ефектами, асоційованими з довготривалою терапією метформіном, є дефіцит вітаміну B_{12} і фолієвого кислоти. Бактерії, зокрема *Bifidobacterium*, є важливими джерелами вітамінів для макроорганізму. Крім того, багато анаеробних бактерій беруть участь в трансформації жирних кислот в тонкому кишечнику, головна функція яких полягає в облегченні метаболізму пітнання і абсорбції жиророзчинних вітамінів. В дослідженнях Napolitano і соавт. відмінено зниження метформіну у пацієнтів з СД 2 типу, що існують на монотерапії цим препаратом, супроводжувалося зниженням рівнів активного і загального глукагоноподібного пептиду-1 і підвищенням сывороточних

рівнів жирних кислот, особливо холевої кислоти і її коньюгатів. При возобновленні терапії метформіном ці ефекти відновлювались. Крім того, зміни жирних кислот позитивно корелювали з вмістом Firmicutes і негативно - з вмістом Bacteroidetes. В цілому результати цього і інших сучасних досліджень підтверджують дані ранніх досліджень, в яких внутрішнє назначення метформіну, несмотря на достижения терапевтических концентраций в крови, не улучшало контроль глюкози в отличие от перорального приема препарата.

Висновки

Несмотря на то что метформин на протяжении более полувека широко применяется как эффективный и безопасный препарат для лечения СД 2 типа, открываются все новые и новые механизмы его действия. Антигликаемические свойства метформина опосредуются преимущественно подавлением глюконеогенеза в печени, и на сегодня считается, что данный эффект достигается путем ингибирования комплекса I в дыхательной цепи митохондрий. Последующее снижение энергетического статуса клетки непосредственно уменьшает глюконеогенез, снижает действие глюкагона и способствует активации AMPK – главного регулятора клеточного метаболизма; тем не менее пока не установлено, какой из этих трех эффектов вносит наибольший вклад в терапевтическое действие метформина. Кроме того, появляются все больше данных, свидетельствующих о том, что комплекс I является не единственной мишенью метформина; например, недавно было доказано, что метформин ингибирует митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу. Существует высокая вероятность того, что в ближайшем будущем будут идентифицированы новые мишени метформина. Исследование по *C. elegans* подчеркивает необходимость учитывать действие препаратов не только на макроорганизм, но и на его мікрофлору. Бактериальные мишени метформина остаются малоизученными; по-видимому, мікрофлора посередством неких механизмов може регулювати ряд ефектів препарата на фізіологію людини.

В настоящее время метформин одобрен только для лечения СД 2 типа, однако результаты многочисленных исследований, проведенных за последние годы, указывают на огромный терапевтический потенциал этого препарата при других заболеваниях. В настоящем обзоре приводятся различные механизмы, которые могут объяснять эти благоприятные эффекты; в то же время много вопросов остается нерешенными. Очевидно, что лучшее понимание молекулярных путей, задействованных в реализации эффектов метформина, расширит терапевтические горизонты применения этого препарата.

Список літератури знаходитьться в редакції.

Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. Biochem J. 2015 Nov 1; 471 (3): 307-22.

Переведено з англ. Алексей Терещенко

Обновленное практическое руководство ААСЕ/АСЕ «Всеобъемлющий алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа»

В январе 2016 г. авторитетный журнал *Endocrine Practice* опубликовал обновленное практическое руководство «Всеобъемлющий алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа», подготовленное Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, ААСЕ) и Американской коллегией эндокринологов (American College of Endocrinology, АСЕ). Рабочая группа из 20 ведущих профильных экспертов под руководством профессора A. Garber представила 9 цветных схем-алгоритмов, регламентирующих разнообразные аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Обновленные клинические рекомендации содержат не только положения, касающиеся модификации образа жизни, диетотерапии и фармакотерапии больных СД, но и алгоритмы действий, раскрывающие аспекты лечения пациентов с преддиабетом, сопутствующей дислипидемией и гипертензией.

Клиническое руководство базируется на следующих основополагающих принципах:

- оптимизация образа жизни необходима для всех пациентов с СД; она представляет собой многогранный и непрерывный процесс, предполагающий командный подход. Однако подобные усилия не отменяют необходимости проведения фармакотерапии, которая может назначаться одновременно и корректироваться в зависимости от ответа пациента на изменение образа жизни;
- целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) должен быть персонифицирован в зависимости от многочисленных факторов, таких как возраст, средняя продолжительность жизни, сопутствующие заболевания, длительность СД, риск гипогликемии и ее неблагоприятных последствий, мотивация и приверженность пациента к лечению. Уровень HbA1c ≤6,5% считается оптимальным, если он может быть достигнут безопасным и экономически доступным способом; для других пациентов могут быть приемлемы более высокие целевые уровни HbA1c, которые со временем могут индивидуально изменяться;
- контроль за целевыми уровнями гликемии включает определение уровней глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, которые измеряются пациентом самостоятельно;

- выбор терапевтической стратегии для лечения СД должен быть персонифицирован в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и специфических свойств лекарственных средств. Характеристики медикаментов, влияющие на выбор препарата, включают гипотензивный эффект, механизм действия, риск развития гипогликемии и увеличения массы тела, вероятность появления других побочных эффектов, переносимость, простоту использования, стоимость, безопасность применения при сопутствующих заболеваниях сердца, почек, печени;
- минимизация риска увеличения массы тела, а также риска тяжелой и не-тяжелой гипогликемии является приоритетом лечения исходя из соображений безопасности, стоимости и приверженности к лечению;
- первоначальные расходы на приобретение препаратов являются составной частью общей стоимости медицинской помощи, которая включает мониторинг целевых значений и оценку риска гипогликемии, увеличения веса. Безопасность и эффективность лечения должны быть более приоритетными по сравнению со стоимостью препаратов;
- представленный алгоритм регламентирует выбор терапии, основываясь на исходном уровне HbA1c. В нем содержатся указания относительно того, какие режимы терапии являются предпочтительными/дополнительными, но индивидуальные особенности пациентов могут привести к изменению выбранного режима;
- в большинстве случаев необходимо назначение комбинированной терапии, которая должна включать препараты

с взаимодополняющими механизмами действия;

- всеобъемлющее лечение включает в себя коррекцию липидов и уровня артериального давления (АД), а также лечение сопутствующих заболеваний;
- до достижения стабилизации эффективность терапии должна оцениваться достаточно часто (например, каждые 3 мес) с использованием нескольких критериев: уровня HbA1c, самостоятельного определения содержания глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, оценки зарегистрированных и предположительных эпизодов гипогликемии, липидного профиля, уровня АД, побочных эффектов (увеличение массы тела, задержка жидкости, ухудшение функций печени и почек, сердечно-сосудистой системы), мониторинга коморбидных заболеваний, приема сопутствующих лекарственных средств, осложнений СД, психосоциальных факторов, влияющих на выбор лечения;
- терапевтический режим должен быть как можно более простым, что позволит увеличить приверженность к лечению;
- данный алгоритм основывается на применении препаратов, одобренных FDA для лечения СД по состоянию на декабрь 2015 г.

Модификация образа жизни

Ключевыми компонентами модификации образа жизни являются лечебное питание, регулярная физическая нагрузка, адекватная продолжительность ночного сна, бихевиоральная поддержка, полный отказ от использования всех табачных изделий.

Пациентам с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ – 25–29,9 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) для снижения веса следует ограничить калорийность рациона минимум на 5–10%. Доказано, что структурированные консультации (еженедельные или ежемесячные беседы с разъяснением учебной программы по снижению массы) и обучающие программы по использованию заменителей пищи более эффективны, чем стандартные офисные консультации.

Регулярная физическая нагрузка (аэробные и силовые упражнения) облегчает достижение контроля над гликемией, содержанием липидов и уровнем АД, снижает риск падений и переломов, улучшает функциональные возможности и способствует хорошему самочувствию. Структурированные обучающие программы могут помочь пациентам освоить правильную технику их выполнения, определить новые цели и оставаться мотивированными. Больных СД, тяжелым ожирением или его осложнениями следует обследовать для выявления противопоказаний и/или ограничений к увеличению физической активности. Физические упражнения должны быть подобраны для каждого пациента индивидуально в соответствии с поставленными целями и имеющимися ограничениями.

Поведенческая поддержка включает в себя структурированные обучающие программы по снижению массы тела и вышеуказанные мероприятия по расширению физической активности, а также поддержку со стороны семьи и друзей. Для эмоционального содействия и мотивации пациентам следует рекомендовать присоединяться к группам, ориентированным на ведение здорового образа жизни.

Отказ от курения является финальным компонентом модификации образа жизни и подразумевает полное прекращение использования табачных изделий. Пациентам, не способным самостоятельно отказаться от этой вредной привычки, следует рекомендовать структурированные обучающие программы.



Ожирение

Снижение веса следует рекомендовать всем больным СД с избыточной массой тела или ожирением, учитывая доказанный факт: уменьшение массы ассоциировано со снижением гликемии, нормализацией липидного спектра крови, уменьшением уровня АД и механической нагрузки на нижние конечности (бедра и голени).

В 2015 г. FDA одобрило 8 препаратов в качестве вспомогательных опций, предназначенных для усиления эффективности модификации образа жизни у пациентов с избыточной массой тела / ожирением. Диэтилпропион, фенди-метразин, фентермин были рекомендованы для кратковременного (несколько недель) применения, тогда как орлистат, фентермин/топирамат пролонгированного высвобождения (ER), лоркасерин, налтрексон/бупропион, лираглутид (3 мг) могут длительно использоваться для коррекции массы тела.

Предиабет

Предиабет отражает неспособность β-клеток поджелудочной железы компенсировать явления инсулинерезистентности, в подавляющем большинстве случаев вызванной избыточной массой тела / ожирением. Действующие критерии диагностики предиабета включают нарушение толерантности к глюкозе, увеличение уровня гликемии натощак, метаболический синдром. Наличие любого из этих факторов ассоциировано с 5-кратным возрастанием риска развития СД в будущем.

Основной целью лечения предиабета является снижение веса. Независимо от эффективности модификации образа жизни, фармакотерапии, хирургического лечения или их комбинации, снижение массы тела способствует уменьшению инсулинерезистентности, что эффективно предотвращает прогрессию в СД, а также улучшает липидный профиль и уровень АД.

Ни одно лекарственное средство не получило одобрения FDA для лечения предиабета и/или профилактики СД. В то же время применение таких гипогликемических препаратов, как метформин и акарбоза, уменьшает риск развития СД в будущем у пациентов с предиабетом на 25-30%. Эти медикаменты относительно хорошо переносятся, безопасны и могут снижать сердечно-сосудистый риск. По данным клинических исследований, тиазолидинидионы (ТЗД) предотвращают возникновение СД у 60-75% пациентов с предиабетом, но применение препаратов этой группы ассоциировано с целым рядом побочных действий. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АГ ГПП-1) так же эффективны в профилактике СД и восстановлении нормогликемии у большинства пациентов с предиабетом, как и лираглутид (3 мг). Учитывая отсутствие данных о долгосрочной безопасности применения АГ ГПП-1 и побочных действиях ТЗД, эти препараты следует рекомендовать только пациентам с очень высоким риском развития СД, а также больным, не ответившим на стандартную терапию.

Предиабет, как и СД, увеличивает риск развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний (АСКВЗ). Пациентам с предиабетом следует предложить модифицировать образ жизни и назначить фармакотерапию, направленную на нормализацию показателей липидограммы и уровня АД, что позволяет снизить риск АСКВЗ.



Фармакотерапия

У больных СД достижение целевых уровней гликемии и HbA1c требует дифференцированного подхода, учитывая возраста, сопутствующую патологию, риск гипогликемии. По мнению экспертов ААСЕ, целевое значение HbA1c для большинства пациентов – ≤6,5%. Поддержание более высоких значений (6,5-8%) целесообразно в тех случаях, когда достижение низких показателей невозможно без развития значимых побочных эффектов.

Основываясь на данных доказательной медицины, эксперты считают необходимым персонализировать целевые значения уровней гликемии. У взрослых больных с недавно диагностированным СД без клинически значимой кардиоваскулярной патологии достижение уровня HbA1c 6,0-6,5% без развития значимой гипогликемии и других нежелательных событий ассоциировано с уменьшением риска микро- и макрососудистых осложнений. Более вариабельные граничицы HbA1c допустимы для пожилых пациентов и больных с высоким риском гипогликемии. HbA1c на уровне 7,0-8,0% приемлем для пациентов, у которых в анамнезе болезни есть сведения об эпизодах тяжелой гипогликемии, с ограниченной продолжительностью жизни, прогрессирующими заболеваниями почек или макрососудистыми осложнениями, разнообразной сопутствующей патологией, длительным течением СД, при котором трудно достичь более низких целевых значений HbA1c, несмотря на прилагаемые усилия. Поддержание этих значений HbA1c может продолжаться до тех пор, пока пациент не испытает клинически значимых полидипсии, полиурии, полифагии или других симптомов, ассоциированных с гипергликемией.

Выбор сахароснижающего препарата следует рассматривать с позиций персонализированной терапии, возраста пациента и других факторов, сопряженных с определенными ограничениями. Для контроля того, что целевые значения гликемии достигнуты и успешно поддерживаются, необходимы регулярное наблюдение и тщательное обследование пациентов.

Порядок препаратов в каждой колонке алгоритма по контролю гликемии отражает рекомендованную иерархию назначения, а длина каждой линии – силу рекомендаций (зеленым цветом выделены препараты с доказанной безопасностью, желтое поле свидетельствует об отсутствии требуемой доказательной базы или определенных рисках).

! Метформін обладає низким ризиком гіпоглікемії, сприяє незначительному зниженню маси тела, має хорошу антиглікемічну ефективність в дозі 2000-2500 мг/сут.

• По сравнению с производными сульфонилмочевины (СМ) метформин действует более длительно и имеет лучший профиль кардиоваскулярной безопасности. Эксперты ААСЕ рекомендуют не назначать метформин пациентам с хроническим заболеванием почек (стадия 3В, 4 или 5). В ряде случаев метформин является причиной нарушения всасывания и/или дефицита витамина B₁₂, что может привести к развитию анемии и периферической нейропатии. Поэтому у пациентов, принимающих метформин, следует контролировать уровень этого витамина и при необходимости назначать заместительную терапию витамином B₁₂.

• Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АГ ГПП-1) эффективно снижают уровень HbA1c, их применение, как правило, ассоциируется со снижением массы тела и уровня АД. Риск гипогликемии при использовании АГ ГПП-1 низкий; препараты этой группы уменьшают колебания концентраций глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии. АГ ГПП-1 не следует назначать пациентам с отягощенным семейным анамнезом в отношении медуллярной карциномы щитовидной железы, синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа.

• Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (иНКГ2) обладают глюкозурическим действием, в результате которого достигается уменьшение уровня HbA1c, массы тела и систолического АД (САД). Прием иНКГ2 ассоциирован с увеличением вероятности грибковых инфекций половых органов и незначительного повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); из-за особенностей механизма действия эти препараты малоэффективны у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м².

• Ингибиторы дипептидилпептидазы типа 4 (иДПП-4) оказывают гипогликемическое действие посредством ингибирования ДПП-4 и повышения уровня ГПП-1 и других инкретиновых гормонов, в результате чего происходит стимуляция глюкозависимого синтеза инсулина, а также подавление секреции глюкагона. иДПП-4 способствуют умеренному снижению уровня HbA1c,

не оказывают значимого влияния на вес, могут комбинироваться с метформином, иНКГ2 и тиазолидинидионами (ТЗД). Вероятность возникновения гипогликемии при приеме иДПП-4 низкая.

• ТЗД оказывают непосредственное влияние на проявления инсулинерезистентности, способствуют выраженному снижению уровня HbA1c, характеризуются низким риском гипогликемии, стойким сахароснижающим эффектом. Однако часто прием ТЗД сопровождается возникновением побочных эффектов, значительно ограничивающих их клиническое применение: увеличение массы тела, рост риска переломов костей у пожилых мужчин и женщин в постменопаузальном периоде, увеличение вероятности возникновения хронических отеков и сердечной недостаточности.

• Ингибиторы α-глюкозидазы (иАГ) оказывают умеренное действие на уровень HbA1c, имеют низкий риск развития гипогликемии. Побочные действия (тошнота, вздутие, диарея) ограничивают их применение в США. Эти препараты следует осторожно назначать пациентам с хронической болезнью почек.

• Стимуляторы секреции инсулина (производные СМ) обладают чрезвычайно мощными свойствами в отношении снижения уровня HbA1c, но кратковременность их действия ассоциирована с увеличением веса и развитием гипогликемии. Среди всех сахароснижающих препаратов (за исключением инсулина) производные СМ характеризуются самым высоким риском развития гипогликемии; профиль кардиоваскулярной безопасности представителей этого класса сопоставим с таковым метформина, что свидетельствует о выраженных кардиопротекторных свойствах.

• Колесевелам (секвестрант желчных кислот) мягко снижает уровень глюкозы крови, не вызывая при этом эпизодов гипогликемии, уменьшает уровень ХС ЛПНП.

• Бромокриптина быстрого высвобождения (QR) – агонист дофаминовых рецепторов – способствует мягкому снижению уровня глюкозы, не провоцируя гипогликемию. Прием препарата сопровождается тошнотой, ортостазом; его не следует рекомендовать пациентам, принимающим нейролептики.

Для пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа или мягкой гипогликемией (HbA1c <7,5%) следует рекомендовать модификацию образа жизни и монотерапию сахароснижающим препаратом (предпочтительно метформином). Допустимой альтернативой метформину могут быть АГ ГПП-1, иНКГ2, иДПП-4 и ТЗД. В ряде случаев в качестве монотерапии возможно назначение иАГ, производных СМ, глинидов.

! Прием метформіна слідують продовжувати в качестві базового лікування, його можна використовувати в комбінації з іншими препаратами, включаючи інсулін, у пацієнтів, які не досягли цільових значень гликемії на фоні монотерапії.

Пациентам с HbA1c >7,5% в дополнение к модификации образа жизни сразу следует назначить метформин в сочетании с еще одним сахароснижающим препаратом. Больным, не переносящим метформин, следует рекомендовать прием 2 препаратов, обладающих взаимодополняющими механизмами действия и относящимися к различным фармакологическим группам.

Продолжение на стр. 38.

Обновленное практическое руководство ААСЕ/АСЕ «Всеобъемлющий алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа»

Продолжение. Начало на стр. 36.

Добавление в схемы лечения 3-го лекарственного средства может способствовать безопасному увеличению эффективности лечения (хотя любой препарат 3-й линии терапии менее результативен по сравнению с медикаментами, использующимися в качестве препаратов 1-й и 2-й линий). Пациентам с $\text{HbA1c} > 9\%$ и выраженной симптоматикой более целесообразно назначать инсулин, при отсутствии у этих больных значимых клинических проявлений заболевания может рекомендоваться инициальная терапия 2 сахароснижающими препаратами в максимальной дозировке (после снижения уровня гликемии дозы препаратов могут быть уменьшены). Интенсификация терапии подразумевает усиленную модификацию образа жизни и лечение ожирения. Хотя некоторые классы сахароснижающих препаратов характеризуются низким риском развития гипогликемии, комбинация стимуляторов секреции инсулина и экзогенного инсулина может спровоцировать тяжелую гипогликемию; если такая комбинация используется, следует снизить дозы указанных препаратов для уменьшения риска гипогликемии.

Инсулиновтерапия

Инсулин – это наиболее мощный сахароснижающий препарат. Однако принятие решения о начале инсулиновтерапии, а также первоначальный выбор препарата инсулина определяются различными факторами. Данное решение принимается совместно с пациентом, основываясь на данных о степени его мотивации, наличии кардиоваскулярных осложнений и поражений жизненно важных органов, возрасте больного, общем самочувствии, риске развития гипогликемии, стоимости этого вида лечения. Инсулиновтерапию следует рекомендовать пациентам, принимающим пероральные сахароснижающие препараты и с уровнем $\text{HbA1c} > 8\%$, а также больным с длительным течением СД, которые не в состоянии достичь целевых значений HbA1c на фоне приема 3 сахароснижающих средств. В таких случаях к использующейся схеме терапии следует

добавить базальный инсулин 1 р/сут. Доза инсулина должна корректироваться регулярно, через короткие промежутки времени, до достижения целевых значений гликемии с целью предотвращения возникновения гипогликемии.

Назначение аналогов базального инсулина более предпочтительно, чем использование нейтрального протамина Хагедорна (НПХ), так как одна доза базального инсулина обеспечивает поддержание достаточно стабильной концентрации инсулина в сыворотке крови в течение суток. Несмотря на то что аналоги инсулина обладают сопоставимой с НПХ эффективностью в уменьшении уровня HbA1c , они гораздо реже провоцируют развитие гипогликемии.

Готовые смеси инсулинов отличаются меньшей гибкостью дозирования и ассоциированы с более высокой вероятностью развития гипогликемии по сравнению с базальным и базисно-бюллюсным режимами.

Пациентам, у которых базальный режим инсулиновтерапии не позволяет обеспечить должный контроль гликемии, могут быть дополнительно назначены АГ ГПП-1, иНКГ2, иДПП-4. В зависимости от ответа пациента дозу базального инсулина следует снизить с целью предупреждения развития гипогликемии.

Пациенты с неконтролируемым уровнем гликемии на фоне приема базального инсулина, а также больные с симптоматической гипергликемией нуждаются в комбинации базального и бюллюсного инсулина. Быстро действующие аналоги или ингаляционный инсулин предпочтительнее, чем человеческий инсулин, так как обеспечивают более быстрое начало и окончание действия, реже вызывают гипогликемию. Самый простой подход заключается в прандиальной инъекции быстро действующего аналога или ингаляции инсулина перед самым обильным приемом пищи и последующим дополнительным введением инсулина перед едой (при необходимости). Базисно-бюллюсный режим – наиболее эффективный режим инсулиновтерапии – обеспечивает максимальную гибкость при переменном графике питания и приеме пищи, богатой углеводами.

Для базисно-бюллюсного режима рекомендовано использование прамлинтида. Возможен прием 15-30 мг пиоглитазона вместе с инсулином, но данная тактика может спровоцировать увеличение массы тела. Не существует специфических рекомендаций по использованию производных СМ совместно с инсулином, но одновременный прием этих препаратов сопровождается увеличением вероятности роста массы тела и риска гипогликемии.

Следует избегать гипогликемии. В течение года около 7-15% пациентов, принимающих инсулин, переносят по крайней мере 1 эпизод гипогликемии, а 1-2% больных – эпизод тяжелой гипогликемии. Данные рандомизированных контролированных исследований свидетельствуют, что у больных СД 2 типа, перенесших 1-2 эпизода тяжелой гипогликемии, риск летального исхода возрастает в 2-4 раза. Высказано предположение, что гипогликемия является маркером высокого риска смерти, а не непосредственной причиной летального исхода.

Артериальное давление

Увеличение АД у больных СД 2 типа ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Целевые значения АД должны быть персонифицированы, для большинства пациентов желаемый уровень $<130/80$ мм рт. ст. Менее жесткие границы могут использоваться у ослабленных больных с тяжелым течением сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с серьезными побочными эффектами; возможность более интенсивного снижения АД ($<120/80$ мм рт. ст.) следует рассмотреть у пациентов, у которых этих целевых значений удается достигнуть без появления побочных эффектов (данний целевой уровень АД может быть целесообразен для пациентов с высоким риском инсульта).

САД <135 мм рт. ст. ассоциировано со снижением риска развития нефропатии и значительным уменьшением показателей общей летальности по сравнению с САД ≤ 140 мм рт. ст.; при уровне САД <130 мм рт. ст. вероятность возникновения инсульта и нефропатии (но не сердечно-сосудистых событий) достоверно снижается, но риск развития серьезных нежелательных явлений возрастает на 40%.

Модификация образа жизни может помочь больным СД 2 типа достичь целевых значений АД:

- Снижение массы тела уменьшает уровень АД у больных СД 2 типа.
- Ограничение натрия рекомендовано всем пациентам с АГ.
- Умеренное потребление алкоголя ассоциировано с уменьшением распространенности заболеваний сердца и низкими показателями смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний.
- Доказана способность физических упражнений снижать уровень АД у пациентов, не имеющих СД. На пациентов с АГ и СД физические упражнения оказывают менее значимое влияние; представителям данной популяции следует рекомендовать режим умеренной физической активности.

Большинство пациентов с СД и АГ нуждаются в назначении медикаментов для контроля АД. Препаратами 1-й линии терапии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), β -блокаторы, блокаторы кальциевых (Ca^{2+}) каналов, тиазидные диуретики. Выбор препаратов должен учитывать такие параметры, как наличие альбуминурии, сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда в анамнезе, раса/этническая принадлежность, вероятные метаболические побочные эффекты, стоимость лечения. ИАПФ и АРА II могут замедлять прогрессирование нефропатии и ретинопатии, поэтому их назначение более предпочтительно для пациентов с СД 2 типа. Больным сердечной недостаточностью целесообразно рекомендовать β -блокаторы, пациентам с простатитом – α -блокаторы, ишемической болезнью сердца (ИБС) – β -блокаторы и блокаторы Ca^{2+} каналов. Пациентам с АД $>150/100$ мм рт. ст. следует назначать 2 антигипертензивных препарата (как правило, прием одного препарата не позволяет обеспечить достижение целевых значений АД). Комбинация АРА II/ИАПФ более чем в 2 раза увеличивает риск почечной недостаточности и гиперкалиемии, поэтому в настоящее время не рекомендуется к применению.

АЛГОРИТМ ИНИЦИАЦИИ/ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



АЛГОРИТМ МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА АСКВЗ



Ліпідний профіль

Больные СД 2 типа по сравнению с пациентами без такового имеют более высокий риск развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний (АСКВЗ). В то время как контроль глюкозы крови является основным средством профилактики микросудистых поражений, нормализация содержания атерогенных фракций ХС является фундаментальным способом профилактики макросудистых осложнений (например, АСКВЗ). Для значимого снижения риска АСКВЗ, в том числе ИБС у больных СД 2 типа, оправданным является ранняя интенсивная коррекция дислипидемии.

К классическим факторам риска, способным влиять на уровень ХС ЛПНП, относят курение, АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или применение антигипертензивных препаратов), концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <40 мг/дл (1,0 ммоль/л), отягощенную наследственность в отношении ИБС, возраст ≥ 45 лет для мужчин и ≥ 55 лет для женщин. Учитывая, что СД ассоциирован с высоким пожизненным риском развития АСКВЗ, его следует стратифицировать как высокий (пациенты <40 лет, ≤ 1 фактор риска) или очень высокий (≥ 2 фактора риска). Пациенты с СД, перенесшие АСКВЗ, также относятся к группе очень высокого или экстремального риска.

Некоторые больные СД 2 типа могут улучшить липидный спектр крови, модифицируя образ жизни (отказ от курения, физическая активность, коррекция массы тела, здоровое питание). В то же время большинство пациентов нуждаются в фармакотерапии для достижения целевых значений липидного профиля и уменьшения кардиоваскулярного риска.

• Статины следует использовать в качестве гиполипидемических препаратов 1-й линии при условии отсутствия противопоказаний к их приему; имеющиеся данные доказательной медицины демонстрируют умеренно высокую эффективность статинов. Когда целевые уровни ХС ЛПНП, не-ЛПВП, апо B не достигнуты на фоне статинотерапии, следует использовать комбинацию наиболее хорошо переносимых статинов с другими липидмодифицирующими препаратами.

• Эзетимиб ингибирует всасывание ХС в кишечнике, сокращает синтез хиломикронов, уменьшает запасы ХС в печени, активирует рецепторы ЛПНП и снижает уровни апо B, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ.

• Моноклональные антитела, подавляющие белок PCSK9 (иPCSK9), регулирующий концентрацию ЛПНП, недавно были одобрены FDA для проведения первичной профилактики у пациентов с гетеро- и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и для вторичной профилактики у пациентов с клинически выраженным АСКВЗ, нуждающихся в дополнительном снижении уровня ХС ЛПНП. Добавление иPCSK9 (1-2 р/мес) к максимально переносимым дозам статинотерапии способствует снижению ХС ЛПНП приблизительно на 50%, повышает ХС ЛПВП, оказывает благоприятное воздействие на концентрацию других липидов.

• Высокоселективный секвестрант желчных кислот колесевелам увеличивает продукцию желчных кислот печенью, уменьшая тем самым уровень ХС в ней; что приводит к увеличению активности рецепторов ЛПНП и уменьшению

уровня ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, апо B, улучшению гликемического статуса. Существует вероятность небольшого компенсаторного увеличения биосинтеза ХС de novo, которое может быть нивелировано путем добавления статинов.

- Фibrаты способствуют незначительному снижению атерогенного ХС и используются преимущественно для нормализации уровня ТГ.

- Ниацин уменьшает уровни апо B, ХС ЛПНП, ТГ, обладает дозозависимым эффектом и является мощным липидмодифицирующим препаратом, предназначенный для увеличения уровня ХС ЛПВП.

- Употребление рыбы и рыбьего жира, богатого ω_3 -жирными кислотами, ассоциировано с уменьшением уровня общей

смертности, риска внезапной смерти, сердечно-сосудистых заболеваний.

По сравнению с эффективностью статинов (30-50% снижение ХС ЛПНП) такие препараты, как эзетимиб, секвестранты желчных кислот, фibrаты и ниацин, обладают менее выраженным гипохолестеринемическим действием (уменьшение на 7-20%). Однако при назначении комбинации этих препаратов пациентам с непереносимостью статинотерапии либо в качестве дополнения к максимально переносимой дозе статинов они могут способствовать значительному снижению ХС ЛПНП.

Средства, уменьшающие уровень ТГ (ω_3 -жирные кислоты, фibrаты, ниацин), демаскируют атерогенный ХС в остатках, богатых ТГ, что требует дополнительного снижения уровня холестерина. Если уровень ТГ значительно повышен

(>500 мг/дл, или 5,6 ммоль/л), начинать лечение надо с диеты с очень низким содержанием жира и простых углеводов, затем инициировать комбинированную терапию фibrатами, рецептурными ω_3 -жирными кислотами и/или ниацином для уменьшения уровня ТГ и предупреждения развития панкреатита.

Статья печатается в сокращении.

Garber A., Abrahamson M., Barzilay J. et al. Consensus statement by the American Association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 Executive summary. Endocrine practice. 2016. Vol 22 No. 1, P. 84-113.

Перевела с англ. **Лада Матвеева**

3v



Якщо людський, то Інсуман*

ІНСУМАН*

ІНСУЛІН ЛЮДИНИ

3 гарантією якості Санофе¹

Локального виробництва¹

За доступною ціною²

3 оптимальними формами випуску¹



Флакони по 5 мл



Картридже по 3 мл



AllStar™ – шприц-ручка
багаторазового використання
від Санофе³

* В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал®, Інсуман Комб 25® та Інсуман Рапід®.
** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарата.

1. РН № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал®), UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25®), UA/9531/01/01 (Інсуман Рапід®). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

2. Реєстр оптово-відпливних цін на лікарські засоби МОЗ України станом на 22.02.2016. http://www.moz.gov.ua/portal/register_prices_drugs/.

3. Інструкція з застосування AllStar™, шприц-ручки багаторазового використання.

Коротка інформація про препарат Інсуман Базал®.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал®). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

Склад**: Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини.

Фармакотерапевтична група. Протидіabetичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код А10АС01.

Показання. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарата. Інсуман Комб 25® забороняється вводити внутрішньовоно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія.

Побічні реакції**. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Коротка інформація про препарат Інсуман Комб 25®.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25®). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

Склад**: Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини.

Фармакотерапевтична група. Протидіabetичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньотривалості дії. Код А10АД01.

Показання. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна комата кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час після проведення хірургічного втручання.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарата. Інсуман Рапід® забороняється вводити за допомогою зовнішніх або імплантованих інсулінових насосів, або перистальтичних насосів, що мають силіконові трубки. Гіпоглікемія.

Побічні реакції**. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

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

ТОВ «Саноofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua.

SANOFI

ТОВ «Фарма Лайф», Львів, 79040, вул. Данила Апостола, 2,
тел.: +380 (32) 297 16 88, факс: +380 (32) 297 16 29, www.pharma-life.com.ua

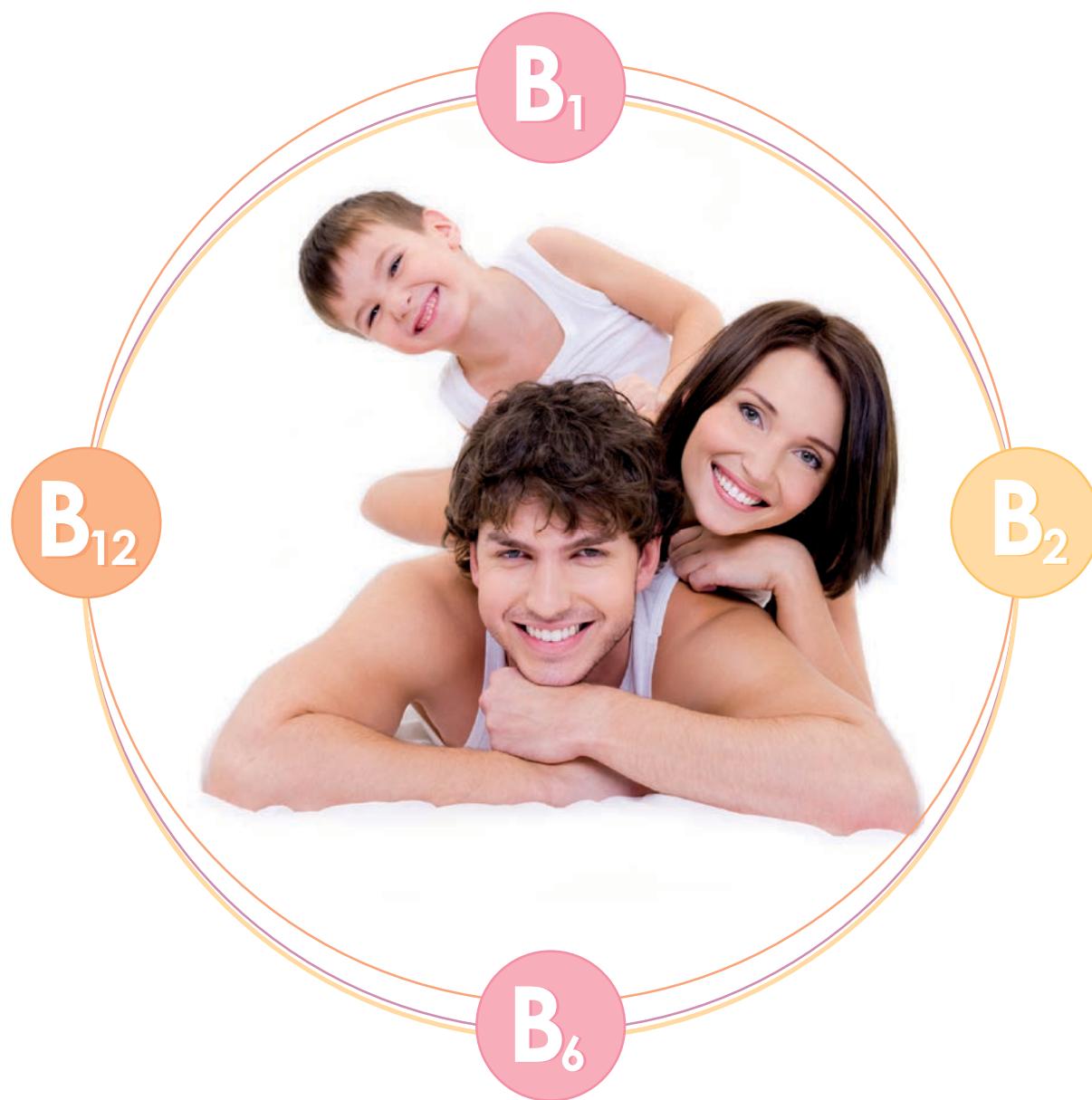
Pharma Life
ФАРМАЦЕУТИЧНА КОМПАНІЯ



Ендокринологія

НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією

+ + + =

4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчун Н.А., Земляниціна О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.

2 - Віничук С.М., Уніц П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні бальгові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекс вітамінів групи В без добавок. Код АТС A11E A. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішалгія, міжреберна невралгія, невралгія тріччастого нерва, парестезія, периферичні нейропатії, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Способ застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчууття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, крапив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відріжка, відчууття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчууття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцяталій кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.

Роль витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии

В настоящий момент одним из наиболее распространенных заболеваний является сахарный диабет. По оценке Всемирной организации здравоохранения, более 360 млн человек страдают от данного заболевания, а к 2030 г. этот показатель может удвоиться. Каждые 10 секунд в мире диагностируются два новых случая сахарного диабета и каждые 10 секунд один человек умирает от этого заболевания и его осложнений. Изменения метаболизма при сахарном диабете приводят к поражению всех органов и систем. Наличие данного заболевания увеличивает риск нетравматических ампутаций в 10-15 раз, развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта) в 2-3 раза по сравнению с подобными показателями в общей популяции. К основным осложнениям сахарного диабета относятся диабетическая ретинопатия (60-80% случаев), диабетическая нефропатия (10-20%), диабетическая нейропатия (20-85%), диабетическая энцефалопатия (90-100%). Одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета является «диабетическая стопа». В основе развития этого осложнения лежат несколько факторов – ишемия, нейропатия, гиперкератоз и травма.

В патогенезе диабетической нейропатии пусковым звеном является гипергликемия с последующим нарушением метаболизма в нейронах с развитием их отека и дисфункции вследствие: активации альдозоредуктазы (ключевого фермента полиголового пути метаболизма глюкозы) и накопления гидрофильного сорбита и фруктозы; активации протеинкиназы С с развитием дефицита миоинозитола, токсического воздействия свободных радикалов на нейроны, а также активированием и фосфорилированием цитозольной фосфолипазы А₂ с увеличением образования арахидоната и простагландина Е₂, участвующих в изменении проницаемости сосудистой стенки и тромбообразовании; усиленного образования действующих вазоконстрикторных простагландинов, которые противостоят NO-зависимой вазодилатации; прямого глюкотоксического стресса и неферментативного гликирования белков с формированием конечных продуктов гликозилирования, активацией фактора роста фибробластов и нарушением функции коллагена I и IV типа, липопротеинов, иммуноглобулина G, ламина, гепаран сульфата, протеогликанов; микроangiопатического поражения vasa nervorum и развития хронической эндоневральной ишемии; акселерации атеросклероза и др.

Среди патофизиологических механизмов выделены четыре основных, которые определяют патогенетические принципы лечения: образование конечных продуктов гликозилирования; нарушение микроциркуляции; увеличение образования свободных радикалов; ослабление антиоксидантной защиты.

Кроме указанных патофизиологических механизмов следует акцентировать внимание на основных симптомах поражения нервной системы при сахарном диабете, находящихся в зависимости от локализации поражения: периферической (автономная и дистальная нейропатия) или центральной нервной системы. При дистальной нейропатии, которая диагностируется наиболее часто, клинические проявления включают парестезии (онемение, покалывание, жжение, чувство «ползания мурашек» и др.), судороги, нарушение рефлексов, болевой синдром, миопатический синдром и, возможно, трофические язвы.

Согласно статистическим данным диабетические нейропатии развиваются у 54% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 45% больных с сахарным диабетом 2 типа. На момент установления диагноза сахарного диабета у 10% пациентов существуют признаки диабетической нейропатии. При продолжительности сахарного диабета более 5 лет эта патология диагностируется у 50% больных.

Существуют разные клинические проявления диабетической нейропатии. Болевой синдром встречается только у 10% пациентов с сахарным диабетом. При дистальной прогрессирующей симметричной сенсомоторной полинейропатии жалоб у пациента может не быть. В данной ситуации установление диагноза требует оценки общей, вибрационной чувствительности, осмотра кожных покровов (наличие волос, гиперpigментации, язв), проверку феномена аллодинии, рефлексов, проведения автономных тестов. Болевая нейропатия с поражением мелких миelinовых волокон характеризуется появлением жгучей и стреляющей боли в ногах, которая усиливается ночью и при ходьбе.

Для острой болевой нейропатии без мышечной слабости характерно внезапное начало, симметрические и асимметрические проявления, жгучая, «режущая» боль, минимальный сенсорный дефицит. Иногда развитие острой болевой нейропатии происходит при быстрой потере массы тела.

Диабетическая амиотрофия (люмбосакральная радикулопатия) характеризуется асимметрическими проявлениями, инвалидизирующей слабостью в проксимальных отделах ног. При детальном осмотре возможно выявление автономной нейропатии.

Диагностика диабетической нейропатии включает в себя сбор анамнеза и выявление жалоб больного, исследование вибрационной чувствительности, которое проводится градуированным камертоном Riedel Seifert с частотой колебаний 128 Гц на кончике большого пальца обеих стоп троекратно с последующим вычислением среднего значения; определение тактильной, температурной и болевой чувствительности. Перечисленные выше тесты позволяют быстро и достоверно выявить признаки периферической диабетической нейропатии. Для более детальной диагностики и обнаружения других форм нейропатии проводятся электромиография, электрокардиография (тесты с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, проба с изменением положения тела), измерение артериального давления (пробы с изменением положения тела, с длительным сдавливанием кистей рук), рентгеноскопия желудка с контрастированием и без него, ультразвуковое исследование брюшной полости, внутривенная урография, цистоскопия и др.

Лечение периферической нейропатии принято разделять на патогенетическое и симптоматическое. Патогенетическая терапия предполагает проведение мероприятий, направленных на достижение и поддержание стойкой компенсации сахарного диабета. На сегодняшний день доказано, что

адекватный гликемический контроль приводит к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией на фоне стабильного гликемического контроля отмечается регресс клинических симптомов. Кроме того, патогенетическая терапия включает в себя использование ингибиторов альдозоредуктазы – блокаторов полиголового пути метаболизма глюкозы; α-липоевой кислоты, которая активирует митохондриальные ферменты и окисление глюкозы, тормозит глюконеогенез, а также применение эссенциальных жирных кислот, обладающих антиоксидантным эффектом.

Одно из основных мест в лечении диабетической нейропатии занимают комплексные препараты витаминов группы В, так как они участвуют в качестве коферментов в энергообразующих и других обменных процессах, тем самым влияя на ход различных патологических состояний в организме.

Высокая концентрация тиамина в крови приводит к уменьшению болевых ощущений, связанных с патологическими процессами в нервных волокнах, а также блокирует процессы гликирования белка. Как и другие водорастворимые витамины при пероральном приеме, тиамин имеет низкую биодоступность, которая, к сожалению, не может быть компенсирована увеличением дозы, поскольку всасывание тиамина осуществляется посредством активного транспорта. Значительно большей биодоступностью и отсутствием эффекта «насыщения» обладает уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – октотиамин (комбинированная субстанция витамина В₁ и тиоктовой кислоты). Это вещество обладает высокой биодоступностью, создает высокую внутриклеточную концентрацию витамина В₁. Октотиамин принимает активное участие в обмене углеводов и жиров, он необходим для синтеза нуклеиновых кислот, потенцирует действие ацетилхолина, принимающего участие в передаче нервного импульса, играет важную роль в регулировании функций мышечной и вегетативной нервной системы, повышает детоксикационную функцию печени, улучшает тканевое дыхание и поступление кислорода к клеткам кожи.

Благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот витамин В₆ влияет на структуру и функцию нервной ткани, таким образом способствуя нормализации белкового обмена и препятствуя накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака. Оптимизация деятельности нервной системы дополнительно обеспечивается участием пиридоксина в синтезе

catecholaminов, гистамина и тормозящего медиатора центральной нервной системы – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных процессах и в деятельности нервной системы. Пиридоксин всасывается в юнипум с помощью механизма пассивной диффузии, который не имеет эффекта насыщения, в связи с чем поступление пиридоксина в кровь зависит от его концентрации в просвете кишки.

Для коррекции нарушений обмена, возникающих при сахарном диабете, важную роль играет анаболическая функция третьего нейротропного витамина – цианокобаламина (В₁₂). При лечении диабетической нейропатии наиболее значимы способность витамина В₁₂ восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать нейрогенные боли. Для всасывания в кишечнике соответствующих суточной потребности доз цианокобаламина, синтезирующихся микрофлорой кишечника и поступающих с пищей, используется внутренний антианемический фактор Касла. При создании в кишечнике более высоких, чем физиологические, концентраций цианокобаламина, всасывание возможно и без участия фактора Касла за счет пассивного транспорта и пиноцитоза. Длительное сохранение цианокобаламина в организме обусловлено, в частности, эффектом печеночно-тонкокишечной циркуляции. В лечении полинейропатий возможно использование как каждого из нейротропных витаминов в отдельности, так и в комплексе. При внутримышечном введении тиамина, пиридоксина и цианокобаламина их биодоступность составляет около 20%.

Единственным препаратом, который содержит все вышеуказанные компоненты, является оригинальный препарат Нейровитан. Выраженный терапевтический эффект препарата Нейровитан обусловлен рациональным сочетанием витаминов В₁, В₂, В₆ и В₁₂ в терапевтических дозах – 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 25 мг октотиамина, 2,5 мг рибофлавина, 40 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,25 мг цианокобаламина. Хорошее усвоение тиамина при приеме препарата регос обеспечивается наличием в его составе октотиамина, так как он обладает пролонгированным действием, более высокой кислотустойчивостью, всасываемостью и эффективностью по сравнению с тиамином (С.М. Виничук, 2007; Э.В. Супрун, 2008; Н.В. Нагорная, 2009; Л.Г. Кириллова, 2010). Препарат назначается по 1-4 таблетки в сутки. Курс лечения составляет 2-4 нед.

В исследовании В.В. Черниковой и соавт. (2011) оценивалась эффективность применения препарата Нейровитан в составе комплексной терапии диабетической полинейропатии в сравнении с другими витаминными комплексами у больных сахарным диабетом. Результаты исследования показали, что препарат способствовал существенному улучшению клинических данных. Значимых преимуществ парентерального применения витаминных комплексов в сравнении с препаратом Нейровитан не отмечено.

Подготовила Анастасия Лазаренко

25-я конференция Американской ассоциации клинических эндокринологов

Мы традиционно продолжаем знакомить наших читателей с новостями ведущих эндокринологических форумов мира. В этом номере предлагаем обзор ключевых вопросов, рассмотренных на 25-й ежегодной встрече Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), которая проходила 25-29 мая текущего года в г. Орландо (США).

Новое руководство AACE по диагностике и лечению ожирения

Топ-темой мероприятия стали новые научно обоснованные рекомендации AACE по ожирению. Это первое отдельное руководство по данной проблеме, разработанное экспертами данной организации, и самое подробное на сегодня в мире. В ходе его создания было проанализировано огромное количество научных и клинических данных, причем качество примерно 85% из них было оценено как высокое. На конференции были представлены краткий вариант руководства и графический алгоритм, в то время как полный текст согласно заявлению председателя рабочей группы увидит свет ближе к концу этого года.

Прежде всего, в своем новом руководстве эксперты AACE подчеркивают, что ожирение следует рассматривать как хроническое заболевание. Однако такой диагноз не может быть установлен только на основании индекса массы тела в связи с его недостаточной надежностью, а должен также включать оценку других антропометрических параметров, например окружность талии, и обязательно учет этнических особенностей и наличия связанных с ожирением заболеваний и патологических состояний.

Лечение ожирения должно быть сфокусировано на улучшении состояния здоровья пациента, а не на потере веса как таковой. Среди терапевтических вмешательств рассмотрены модификация образа жизни, включая диетотерапию, фармакологические решения, бariatрическая хирургия. Что касается рациона питания, то в руководстве нет рекомендаций по конкретным диетам, а только лишь по сокращению калоража. Фармакотерапия ожирения должна быть максимально индивидуализирована.

В следующем номере мы планируем подробнее познакомить читателей с этим руководством.

Радиочастотная абляция как альтернатива адреналектомии

У пациентов с опухолями надпочечников, которым по разным причинам не может быть проведено хирургическое вмешательство, или же при желании больного выбрать менее инвазивный вариант лечения безопасной и эффективной альтернативой может быть радиочастотная абляция (РЧА). Наиболее целесообразно ее проведение при гормон-продуцирующих доброкачественных опухолях надпочечников. Возможности этого метода активно обсуждались на конференции.

Пока еще не проведено рандомизированных контролируемых исследований по сравнению адреналектомии и РЧА, однако уже было выполнено несколько ретроспективных анализов.

Самый ранний из них датируется 2003 годом и включил 15 пациентов с первичной или метастатической аденокортикальной карциномой. У 8 из них не было отмечено роста опухоли при среднем сроке наблюдения 10 месяцев, а 8 из 12 опухолей размером менее 5 см в начале исследования показали уменьшение размера.

В другой ретроспективный анализ включили 13 больных с новообразованиями надпочечника, перенесших РЧА в течение последних 7 лет. У всех пациентов наблюдалось полное разрешение биохимических нарушений и клинических симптомов при среднем сроке наблюдения 21 месяц.

В 2015 году были представлены результаты наблюдения 9 пациентов с синдромом Конна и 2 с синдромом Кушинга в течение 12 недель после абляции. У 8 из 9 пациентов с синдромом Конна нормализовались сывороточные уровни альдостерона, а у всех пациентов с синдромом Кушинга – показатели кортизола в крови и слюне. Также было отмечено значительное снижение систолического артериального давления и потребности в антигипертензивных препаратах.

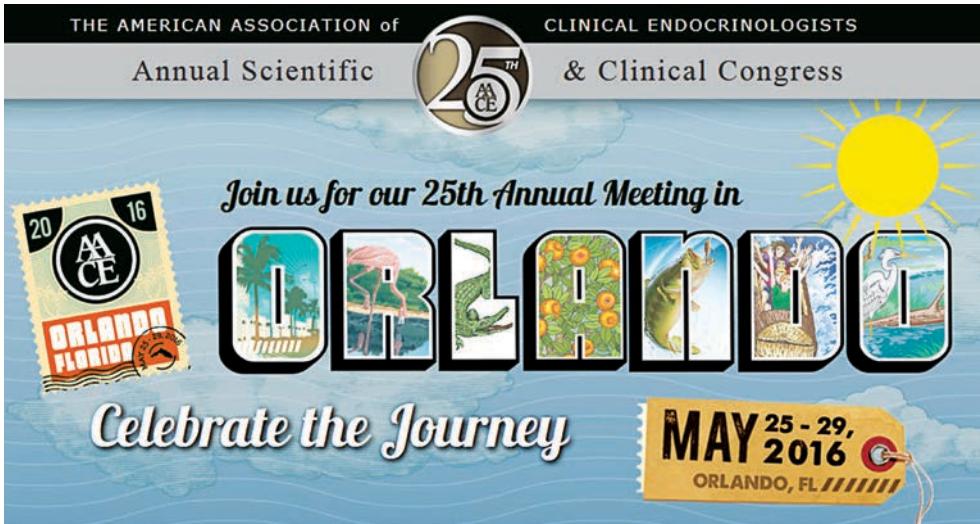
Некоторые исследования также показали преимущества РЧА при метастазах в надпочечники, хотя по данному показанию результаты достаточно гетерогенны. В целом большинство экспертов сходятся во мнении, что в связи с риском рецидива при первичных и метастатических злокачественных новообразованиях золотым стандартом терапии должно оставаться хирургическое вмешательство. В то же время у пациентов, которым нет возможности его провести (старческий возраст, тяжелые сопутствующие заболевания), вполне разумно рассмотреть РЧА.

Не все мутации RAS ассоциируются с раком щитовидной железы

Мутации гена RAS используются в качестве молекулярно-генетического маркера злокачественных новообразований щитовидной железы при неопределенных результатах цитологии (класс III или IV по системе Bethesda). Однако новый систематический обзор М.А. Lupo и соавт. показал, что наличие такой мутации при цитологически неопределенном узловом зобе не обязательно свидетельствует о злокачественности.

Было проанализировано 19 исследований, в которых злокачественные опухоли после операции были обнаружены только у двух третей пациентов с мутациями RAS. Таким образом, общая положительная прогностическая ценность составила 67,7% по сравнению с сообщавшимися ранее в литературе 80%. В то же время следует отметить, она была выше в 15 исследованиях, в которых патологоанатом, проводивший послеоперационное гистологическое исследование, знал RAS-статус пациентов по сравнению с исследованием, в которых использовали ослепление.

Вероятно, в первом случае специалисты более тщательно проводили исследование. И даже тогда, когда мутация RAS ассоциировалась с раком, отмечалась тенденция к его менее агрессивному течению. Большинство RAS-положительных узлов оказываются инкапсулированным фолликулярным вариантом папиллярного рака щитовидной железы, который в апреле 2016 года был переименован в неинвазивную фолликулярную опухоль щитовидной железы с папилляроподобными ядерными изменениями и признан незлокачественным новообразованием.



Таким образом, сегодня прогностическую ценность этого маркера начинают ставить под сомнение, хотя большинству RAS-положительных пациентов по-прежнему рекомендуют операцию. М.А. Lupo отметил, что он теперь чаще рекомендует таким больным лобэктомию, а не тиреоидэктомию, если нет других ассоциированных с раком мутаций и прочих тревожных признаков. И наконец, этот маркер следует использовать в комплексе с другими, что значительно повышает чувствительность молекулярно-генетической диагностики (30% при использовании только RAS и более 90% при использовании широкой панели).

Дальние перелеты могут создавать трудности в лечении диабета

Новый анализ литературы, проведенный R. Suresh и соавт., показал, что авиаперелеты на большие расстояния (через несколько часовых поясов) могут потребовать коррекции сахароснижающей терапии, особенно инсулинотерапии. Авторы установили, что примерно 10% людей с сахарным диабетом сталкиваются с осложнениями во время поездок, чаще всего с гипогликемическими состояниями. В то же время из всех случаев отклонения от курса и экстренных посадок в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи до 2% связаны именно с диабетом.

Основной причиной возникновения осложнений вследствие дальних перелетов являются временные сдвиги в режиме лечения и питания. При поездке на восток, то есть когда часы «теряются», повышается риск гипогликемии, а на запад – гипергликемии. Дополнительную опасность во время перелета представляют инсулиновые помпы, так как во время взлета и посадки изменение давления может привести к образованию пузырьков. В результате этого подача инсулина может быть заблокирована, а быстрая декомпрессия может обусловить введение чрезмерной большой дозы инсулина.

На основании имеющихся данных было сделано несколько рекомендаций для путешественников с сахарным диабетом. Так, для прандиального инсулина и инсулиносенситайзеров коррекция дозы не требуется. В то же время в случае поездки на восток (риск гипогликемии) с большой разницей в часовых поясах следует уменьшить одну дозу препарата сульфонилмочевины, глинида, ингибитора SGLT-2 в день перелета.

Что касается применения базального инсулина, то рекомендации зависят от того, куда планируется поездка, а также какой инсулин пациент использует. Для пассажиров, направляющихся на восток (повышенный риск гипогликемии), в день перелета доза базального инсулина должна быть уменьшена пропорционально потерянным часам, а на следующий день после перевода часов следует ввести свою обычную дозу в привычное время. Если пациент применяет базальный инсулин с двукратным введением в сутки, то сократить в соответствии с потерянными

часами необходимо одну из двух доз, которая ближе к времени перелета. Для пассажиров, направляющихся на запад (повышенный риск гипергликемии), может понадобиться дополнительное введение инсулина быстрого действия или же разделение дозы базального инсулина на два приема. Так, при использовании базального инсулина для однократного приема в сутки необходимо ввести половину обычной дозы в привычное время в соответствии с часовой зоной вылета, а вторую половину – в такое же время, но после перевода часов согласно новому часовому поясу. Для базального инсулина с двукратным применением подобным образом разделяется одна из двух доз.

При использовании инсулиновой помпы корректировка суточной дозы инсулина не требуется, однако необходимо соблюдать ряда технических правил. Время на помпе необходимо выставить в соответствии с новым часовым поясом. Чтобы избежать образования пузырьков, на время взлета и посадки помпу следует выключить, а картридж отсоединить. Если модель помпы не позволяет этого сделать, лучше на время перелета заменить ее на обычные инъекции инсулина. Перед повторным подсоединением картриджа (при достижении крейсерской высоты и после посадки) видимые пузырьки необходимо удалить и добавить в него 1,5–2 мл инсулина.

Пациентам с сахарным диабетом следует позаботиться о наличии запаса препаратов в ручном багаже.

Комбинированная терапия улучшает результаты лечения гипотиреоза

Не у всех пациентов с гипотиреозом удается добиться контроля заболевания с помощью монотерапии тироксином, поскольку значительное увеличение дозы ассоциируется с повышением риска побочных эффектов и снижением качества жизни. На конференции были представлены результаты ретроспективного исследования A.Tariq и соавт. с участием 82 пациентов со средней продолжительностью наблюдения 25 месяцев, которых после длительной (не менее 5 лет) недостаточно эффективной монотерапии тироксином перевели на комбинированную терапию тироксином и трийодтиронином. В результате у подавляющего большинства больных удалось добиться нормализации уровня гормонов, уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни.

Следует отметить, что проведенные ранее клинические испытания не смогли показать преимущества комбинированного лечения. Неудовлетворительные результаты предыдущих исследований A.Tariq объясняет тем, что во многих из них не исключали пациентов с нормальными уровнями T_3 и другими причинами повышенной утомляемости, небольшой продолжительностью наблюдения (менее 6 мес.). Чтобы получить более убедительные доказательства эффективности комбинированного лечения, авторы планируют провести крупное проспективное исследование.

Подготовила Наталья Мищенко

F. Mirza, E. Canalis, США

Вторичный остеопороз: патофизиология и лечение

Эндокринные причины остеопороза

Остеопороз является заболеванием скелета, характеризующимся снижением массы и прочности костной ткани и предрасполагающим к повышенному риску переломов. Хотя наиболее распространенной формой заболевания считается идиопатический остеопороз, способствовать потере костной массы и повышенному риску переломов могут также многочисленные вторичные факторы. Этот обзор посвящен некоторым эндокринным причинам остеопороза, их патофизиологии и лечению.

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГИО) является наиболее распространенной формой вторичного остеопороза. К его развитию может приводить эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга) или же, чаще всего, терапия глюкокортикоидами (ГК).

ГК оказывают прямое и косвенное воздействие на костный метаболизм. Блокируя действие витамина D на всасывание кальция, ГК могут привести к транзиторному снижению концентрации кальция в сыворотке крови и незначительному повышению уровня паратгормона (ПТГ). Однако этот вторичный гиперпаратиреоз не может объяснить потерю костной массы вследствие лечения ГК, поскольку сывороточные уровни ПТГ не находятся в истинном гиперпаратиреоидном диапазоне. В начале терапии ГК наблюдается увеличение костной резорбции, которая, скорее всего, отвечает за быстрое снижение минеральной плотности кости (МПК) и первоначальное увеличение риска переломов. По мере продолжения приема ГК подавляется также формирование костей за счет негативного влияния на остеобласти, а также нарушается костное ремоделирование.

При ГИО наблюдаются преимущественно переломы костей, богатых губчатым веществом, например позвонков и шейки бедренной кости, при этом вертебральные переломы часто протекают бессимптомно.

Прямая корреляция между показателем МПК и риском переломов при ГИО не была установлена, поэтому диагностические критерии постменопаузального остеопороза не следует применять при ГИО. В действительности переломы при ГИО происходят при более высоких значениях МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе, поэтому терапевтическое вмешательство должно быть рассмотрено при показателях, которые находятся в остеопеническом диапазоне. Изменения биохимических маркеров костного обмена зависят от стадии заболевания и имеют ограниченную диагностическую ценность.

Для ведения пациентов с ГИО рекомендован прием кальция и витамина D, использование ГК в минимальной эффективной дозе, необходимой для контроля основного заболевания, а также модификация образа жизни. Поскольку ГК нарушают эффекты витамина D в отношении всасывания кальция, лицам, получающим ГК, могут потребоваться более высокие дозы витамина D₃ в день.

Кальция и витамина D может быть недостаточно для эффективного лечения ГИО, поэтому в схему лечения включают бисфосфонаты и терапия ГК. Использование бисфосфонатов в постменопаузальном периоде следует рассматривать с осторожностью, так как они проникают через плаценту и могут влиять на развитие скелета эмбриона.

Гипертиреоз, заместительная терапия гормонами щитовидной железы и лечение тиреостатиками

И гипертиреоз, и гипотиреоз ассоциируются с остеопорозом и повышенным риском переломов. Тиреотоксикоз способствует усилению костного метаболизма, укорочению цикла костного ремоделирования и разобщению процессов синтеза и резорбции костной ткани, что может приводить к потере до 10% минерализованной кости за цикл ремоделирования. В то же время гипотиреоз ассоциируется с удлинением цикла ремоделирования костной ткани. Кроме того, заместительная терапия тиреоидными гормонами обратно коррелирует с МПК и увеличивает риск переломов даже в условиях эутиреоза. Установлено, что тиреотропный гормон оказывает прямое воздействие на остеокласты и остеобласти.

Пациентам с остеопорозом, обусловленным тиреоидной дисфункцией, следует назначать кальций и витамин D. Поскольку гормоны щитовидной железы усиливают ремоделирование костной ткани, антирезорбтивные агенты могут быть рассмотрены в период постменопаузы у женщин с повышенным риском переломов.

Гипогонадизм и препараты, вызывающие гипогонадизм

Гипогонадизм ассоциируется с потерей костной массы у мужчин и женщин. Это основное физиологическое изменение у женщин в период постменопаузы, связанное со снижением МПК и развитием идиопатического остеопороза. Однако постменопаузальный остеопороз выходит за рамки данного обзора, посвященного вторичным формам заболевания. В то же время гипогонадизм является наиболее распространенной причиной остеопороза и у мужчин. Его выявляют у 20% мужчин с симптомами переломов позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра. С риском развития остеопороза и переломов связан как первичный гипогонадизм, так и терапия антагонистами.

Андрогены оказывают двойной эффект на скелет: прямое воздействие путем активации андрогеновых рецепторов и косвенное влияние после их ароматизации в эстрогены, которые затем активируют рецепторы эстрогена альфа. Андрогены и эстрогены влияют на костное ремоделирование у мужчин независимо друг от друга. Тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон регулируют экспрессию генов в остеобластах и ингибируют резорбтивный потенциал остеокластов. Кроме того, половые гормоны влияют на секрецию различных цитокинов и факторов роста, которые опосредуют воздействие андрогенов на костное ремоделирование.

Андрогензаместительная терапия у мужчин с гипогонадизмом и признаками остеопороза способствует увеличению МПК, при этом наиболее значительное повышение обычно наблюдается в течение первого года лечения. Кроме того, показаны кальций и витамин D. Бисфосфонаты эффективны при лечении пациентов мужского пола с остеопорозом с или без гипогонадизма. Сообщалось о связи более высоких уровней RANKL (лиганд рецептора актиuatorа ядерного фактора kB) с низкими уровнями тестостерона, поэтому деносумаб (моноклональные антитела к RANKL) является эффективным в лечении мужчин с остеопорозом.

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциируется с увеличением экспрессии RANKL остеобластами и усилением остеокласт-опосредованной костной резорбции. Хотя при этой патологии может также увеличиваться активность остеобластов и костного формирования, но этого не достаточно для компенсации повышенной костной резорбции. Маркеры метаболизма костной ткани в норме или слегка повышенны. ПГПТ ассоциируется преимущественно с потерей компактной костной ткани, поэтому снижается МПК в дистальном отделе предплечья и бедра, хотя губчатая костная может также испытывать негативное влияние ПГПТ.

Паратиреоидэктомия приводит к нормализации сывороточного уровня кальция и увеличению МПК позвонков и бедренной кости. Бисфосфонаты и заместительная гормональная терапия замедляют костное ремоделирование и повышают МПК у пациентов с ПГПТ. Однако нет данных об их влиянии на частоту переломов, и к тому же они не снижают сывороточный уровень кальция или ПТГ. Деносумаб может корректировать гиперкальциемию при ПГПТ и может быть эффективно использован с этой целью у пациентов с раком паратиroidной железы.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) и нарушения углеводного обмена оказывают негативное воздействие на костный метаболизм. Повышенный риск переломов отмечается при обоих типах заболевания, но при 1 типе он все-таки выше. Риск переломов сопоставим у мужчин и женщин и повышается с увеличением продолжительности заболевания и применения инсулина. Хотя СД 2 типа ассоциируется даже с увеличением МПК, что обусловлено высоким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), в этой популяции тем не менее наблюдается повышенный риск переломов. Поскольку переломы у больных СД происходят при более высокой МПК, чем у пациентов без диабета, этот показатель не может быть надежным предиктором риска переломов в этой группе населения.

Стратегия профилактики переломов у больных с СД предусматривает достаточное обеспечение кальцием и витамином D, а также оптимальный гликемический контроль для минимизации риска микрососудистых осложнений, в частности ретинопатии и нейропатии, которые повышают риск падений и переломов. Следует также помнить, что некоторые препараты для лечения СД, такие как тиазолидинидоны, ассоциируются с повышенным риском переломов.

Дефицит гормона роста и акромегалия

Соматотропный гормон (СТГ) играет важную роль в росте и развитии скелета в детском и подростковом возрасте. СТГ усиливает остеогенез, взаимодействуя непосредственно с рецепторами СТГ на остеобластах, а также посредством локального синтеза ИФР-1. Соматотропная недостаточность ассоциируется с задержкой развития скелета и низкой МПК. Некоторые исследования показали более высокую частоту остеопороза и переломов у взрослых пациентов с этой патологией.

Лечение гормоном роста способствует повышению МПК позвонков и бедренной кости при соматотропной недостаточности. Рекомбинантный человеческий гормон роста характеризуется двухфазным эффектом на костную ткань: увеличение резорбции кости и снижение МПК в первую фазу и увеличение образования костной ткани с повышением МПК во вторую, как правило, после 6-12 месяцев лечения.

Акромегалия ассоциируется с ускоренным ремоделированием костной ткани, при этом у пациентов с данной патологией отмечают значительно более высокую частоту переломов позвонков, которая коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ИФР-1 в сыворотке крови. Переломы позвонков происходят у трети пациентов с акромегалией без изменений МПК, поэтому данный параметр имеет ограниченную ценность у этих больных. Тем не менее рентгенологическую морфометрию позвонков рекомендуется проводить пациентам с акромегалией с целью выявления бессимптомных переломов. Хотя лечение акромегалии улучшает состояние костной ткани, повышенный риск переломов может сохраняться у пациентов с гипогонадизмом и переломами позвонков в анамнезе.

Выходы и рекомендации

Причиной остеопороза часто бывают другие болезни и патологические состояния, что требует их исключения. Общей характеристикой для всех вторичных форм остеопороза является субоптимальный уровень потребления кальция и витамина D, что обычно легко корректируется. Терапевтические вмешательства зависят от причины потери костной массы. Препараты для терапии остеопороза могут быть эффективными, но важным условием достижения хорошего результата является лечение основного заболевания.

Сокращенный перевод с англ. Натальи Мищенко

Список литературы находится в редакции.

Адаптировано и переведено по материалам оригинальной статьи: Mirza F., Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015 Sep; 173(3): R131-51.

«При содействии ООО «Такеда Украина»

UA/CD3/0516/0013

Розлади харчової поведінки в Україні: проблеми і перспективи

Розлади харчової поведінки (РХП), до яких відносять анорексію, булімію, нападоподібне переїдання та деякі інші порушення, – дуже серйозна медична та соціальна проблема в усьому світі й зокрема в Україні. На сьогоднішній день смертність від нервової анорексії є найвищою серед усіх психічних захворювань, а нервова булімія та інші РХП суттєво погіршують якість життя осіб, що страждають на них. У той же час з цією проблемою дуже погано знайома не тільки загальна спільнота, але й багато фахівців, які у своїй практичній діяльності стикаються з пацієнтами з РХП, зокрема психологів та лікарів різних спеціальностей (психіатрів, психотерапевтів, ендокринологів, гастроентерологів, гінекологів тощо). Першим кроком у заповненні цієї інформаційної пустоти став круглий стіл «Розлади харчової поведінки в Україні: проблеми і перспективи», що відбувся 17 травня у м. Києві.

Ініціатором та організатором заходу стала Громадська організація «Асоціація лікарів і психологів «Розлади харчової поведінки. Терапія і превенція», що була створена влітку минулого року. Її співзасновниками є відомі спеціалісти з РХП, психологи **Тетяна Назаренко** та **Ольга Сушко**.



Відкриваючи круглий стіл, **Тетяна Назаренко** розповіла про те, що метою заснування вищезгаданої організації було створення спільногого професійного поля для психологів та лікарів для обміну досвідом та надання якісної допомоги особам з РХП та їх профілактики. Дуже важливими є взаємодія та взаєморозуміння між різними фахівцями стосовно проблеми РХП, вони мають говорити «однією мовою», – підкреслила доповідач.



У свою чергу **Ольга Сушко** зазначила, що до обговорення й вирішення проблеми РХП мають долучатися не тільки психологи, психіатри та психотерапевти, але й лікарі інших спеціальностей, дієтологи, працівники фітнес-індустрії та косметології тощо. Саме до них, а не до психіатрів чи психологів, часто звертаються люди з РХП, потребуючи та, на жаль, не отримуючи адекватної допомоги.



Жодного з учасників круглого столу не залишив байдужим виступ директора українського представництва Міжнародної організації захисту прав людей з інвалідністю та засновниці ГО «Координативно-ресурсний центр «Твій Вімір» **Галини Курило**. Вона поділилася власною історією анорексії та представила свій соціальний арт-проект «Голоси: замовчані історії» (2013), що розповідає 12 історій жінок з непростими стосунками з власним тілом, їжею та емоціями. Це історії про те, як жінки обмежували себе в їжі або переїдали, як ніколи не були задоволені своїм тілом, як контролювали себе і як втрачали контроль. А червоную ниткою крізь всі ці розповіді та власну історію доповідачки проходить ідея про те, що говорити про РХП незручно й соромно.

Сотні тисяч жінок та дівчат в Україні страждають від порушення харчової поведінки, але у більшості з них вони так і залишаються невиявленими. Статистику щодо кількості випадків РХП в Україні не ведуть, що ще раз підкреслює невидимість цієї проблеми у сferах охорони здоров'я, освіти та соціальної політики. Що ж стосується лікарів, то нерідко вони зневажнюють психологічний аспект проблеми чи навіть неприховано засуджують пацієнтів з ожирінням чи анорексією, завдаючи їм ще більшої шкоди.

Отже, перше, що необхідно зробити всім нам, – перестати засуджувати, допомогти людям з РХП звернутися за допомогою, не лишати їх наодинці з цією серйозною проблемою.

Важливою умовою успіху у лікуванні РХП є правильна діагностика, зокрема підтвердження наявності розладу, визначення його типу та психологічних особливостей пацієнта, що допомагає обрати оптимальний для кожного терапевтичний підхід. Скорі в Україні буде доступний сучасний діагностичний тест для клінічної діагностики РХП – EDI-3, який сьогодні знаходиться на етапі валідизації для української популяції. Про його особливості та переваги розповіла представник компанії-провайдера психологічних тестів «ОС Україна», кандидат психологічних наук Елизавета Лонська.

Тест EDI-3 відповідає сучасним теоріям порушення харчової поведінки та призначений не тільки для діагностики РХП, але й для впорядкування даних про пацієнта, оцінки психогенетичної складової РХП, визначення фокусів психотерапії та оцінки прогресу. EDI-3 можна використовувати для тестування не тільки дорослих людей, але й підлітків (від 11 років), що все частіше страждають на РХП. Тест містить 91 питання та передбачає оцінку за 12 шкалами, зокрема нездовolenості тілом, міжособистісних проблем, афективних проблем, перфекціонізму тощо, що дозволяє скласти досить повну клінічну картину пацієнта. Планується адаптація тесту для чоловіків.

З питаннями щодо тесту та його проходження можна звертатися до Елизавети Лонської: elizaveta.lonska@osukraine.com, +380503381442.

Дуже часто пацієнтки з РХП, що проявляються недостатньою чи надлишковою масою тіла, звертаються із соматичними проблемами до гінекологів, ендокринологів, гастроентерологів, тому не дивно, що до участі у круглому столі були запрошені лікарі соматичних профілів. Акушер-гінеколог та репродуктолог-ендокринолог **Наталія Петрик** поділилася своїм досвідом ведення пацієнток з РХП. Вона звернула увагу на те, що як анорексія, так і переїдання з ожирінням можуть бути причиною різноманітних гормональних розладів, порушень менструального циклу, безпліддя. Лікар може скоректувати патофізіологічні порушення у таких пацієнток, але завжди має пам'ятати про психологічний компонент проблеми, для корекції якого пацієнток з ознаками РХП слід направляти до психологів, психотерапевтів чи психіатрів залежно від складності ситуації.

Точку зору психіатра та екзистенціального психотерапевта на проблему РХП представила відомий вітчизняний вчений, завідувач кафедри психіатрії НМАПО ім. П.Л. Шутика, доктор медичних наук, професор **Галина Пілягіна**.

На її думку, РХП є у першу чергу анорексією еквівалентом саморуйнівної поведінки або ж, іншими словами, несвідомою суїцидальною поведінкою. Лікування таких пацієнтів має бути комплексним та командним, а за тяжкого перебігу до терапії обов'язково має дополучатися психіатр із призначенням відповідної психотропної фармакотерапії, наприклад атипових нейролептиків.

У веденні дітей з РХП значна увага має буде приділена роз'яснювальній, психологічній та можливості психотерапевтичній роботі з їх батьками, адже саме від них значною мірою залежить успіш лікування.

Серед актуальних на сьогодні питань, пов'язаних з РХП, професор зазначила відсутність спеціалізованих стаціонарів для лікування пацієнтів з тяжкими РХП. Зокрема, величезною проблемою є госпіталізація пацієнток з анорексією у критичному стані, особливо неповнолітніх.

Про інтуїтивне харчування – ефективний психологічний підхід до регулювання порушені харчової поведінки – розповів лікар-психотерапевт **Влад Бухтояров**. На його думку, майбутнє у лікуванні РХП належить саме недієтичним напрямам, одним з яких є інтуїтивне харчування. У той же час старі підходи, що й досі широко використовуються, є не тільки неефективними, але й шкідливими. Так, різноманітні дієти, підрахунок калорій, зважування, фокус на зниженні ваги як самоцілі, а не на покращенні здоров'я, слід визнати ятrogenними, тому що вони зазвичай погіршують перебіг РХП. Підходи, що сконцентровані на зниженні маси



тіла, провокують та посилюють ідеї нездоволеності тілом, стигматизацію та дискримінацію за такою ознакою, як вага. Що стосується ефективності традиційних дієтических підходів, то її можна охарактеризувати як ефект «йо-йо»: за зниженням ваги майже неминуче слідує її відновлення, причому часто з надлишком відносно стартової маси тіла. Також доповідач наголосив, що всупереч загальноприйнятій думці РХП не є залежністю, отже для їх лікування не є віправданими ті підходи, що використовують при аддиктивних розладах.

Щодо інтуїтивного харчування, то ця методика полягає у прийнятті свого тіла та харчової поведінки, примиренні людини з їжею, відмову від заборон у харчуванні, розвитку інтуїтивних стосунків з тілом, у тому числі стосовно харчування та рухової активності. Її основними задачами є покращення фізичного та психічного самопочуття людини, а не зниження ваги.

Підсумовуючи виступи експертів та дискусію, що мала місце після них, учасники круглого столу визнали:

- надзвичайно високу актуальність проблеми РХП в Україні;
- доцільність комплексного та командного підходу до лікування цих розладів;
- затребуваність нещодавно створеної асоціації;
- потребу в відповідних навчальних програмах та проектах;
- необхідність більш тісної взаємодії та діалогу між психологами, психіатрами, представниками різних шкіл психотерапії, лікарями різних спеціальностей для надання більш якісної допомоги людям з РХП.

Довідка ЗУ

9 фактів про розлади харчової поведінки, які важливо знати всім, хто працює з РХП або в інший спосіб стикнувся з цією проблемою:

- Факт № 1:** Багато людей з розладами харчової поведінки виглядають здоровими, та насправді можуть бути дуже хворими.
 - Факт № 2:** Родичі і близькі не винні у хворобі, і саме члени сім'ї можуть бути країми союзниками пацієнтів і лікарів у процесі лікування.
 - Факт № 3:** Діагноз «розлад харчової поведінки» – це серйозна проблема зі здоров'ям, яка руйнує особисте і сімейне функціонування людини.
 - Факт № 4:** Розлад харчової поведінки не є особистим вибором людини, це серйозна хвороба, яка обумовлена біологічно.
 - Факт № 5:** Розлади харчової поведінки впливають на людей будь-якої статі, віку, раси, етнічних груп, з будь-якою формою тіла і вагою, сексуальною орієнтацією та соціально-економічним статусом.
 - Факт № 6:** Розлади харчової поведінки несе у собі підвищений ризик самогубства і медичних ускладнень.
 - Факт № 7:** У розвитку розладів харчової поведінки важливу роль відіграють і гени, і навколошнє середовище.
 - Факт № 8:** Гени самі по собі не визначають, у кого розвинеться розлад харчової поведінки.
 - Факт № 9:** Повне одужання від розладу харчової поведінки можливе. Рання діагностика і лікування грають важливу роль.
- 9 фактів про РХП розроблені Академією розладів харчової поведінки (AED) США у співпраці з доктором Сингтію Быолик.**

Переклад українською – **Євгеній Старченко** для ГО «Асоціація лікарів і психологів «Розлади харчової поведінки. Терапія і превенція».

З питань вступу до Асоціації лікарів і психологів «Розлади харчової поведінки. Терапія і превенція» та співпраці можна звертатись до її керівників:

Ольга Сушко
+380502444702, olga.sushko@gmail.com
Тетяна Назаренко
+380952049202, tnazarenko-2007@ukr.net

Підготувала **Наталія Міщенко**

В.В. Корпачев, д.мед.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний, ГУ «Институт эндокринной патологии им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Парадоксы ожирения

В действительности все совсем не так, как на самом деле.

Станислав Ежи Лец

Долгое время избыточный вес и тем более ожирение считались однозначной угрозой для здоровья человека, то есть патологическим состоянием, с которым непременно следует бороться. Многие врачи продолжают так считать и по сей день. В то же время накапливается достаточно противоречивая информация о влиянии веса на продолжительность жизни, а также доказательства несостоятельности такого критерия оценки, как индекс массы тела (ИМТ). Все это стало причиной не только появления нового интересного термина «парадокс ожирения» (obesity paradox), но и смены парадигм в подходах к оценке ожирения и ведению тучных пациентов.

Старая парадигма ожирения

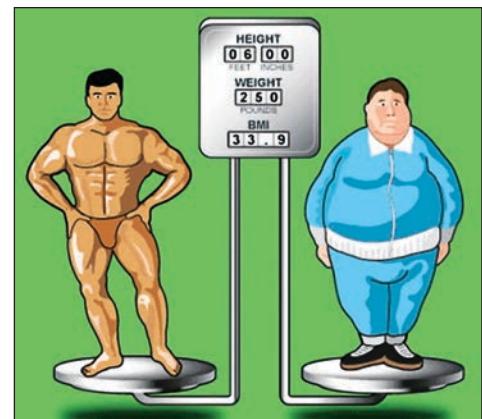
В 1950 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила ожирение в международную классификацию болезней. Основным критерием диагностики ожирения в течение многих десятилетий являлся ИМТ. Согласно классификации ВОЗ нормальным считается ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², в то время показатель ниже 18,5 кг/м² расценивается как дефицит массы тела, 25–29,9 кг/м² – как избыточный вес, 30–40 кг/м² – как ожирение, более 40 кг/м² – как морбидное ожирение.

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований продемонстрировали взаимосвязь ожирения с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД) 2 типа, онкологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, болезнями опорно-двигательного аппарата, синдромом поликистоза яичников, синдромом Пиквика, синдромом обструктивного апноэ во сне, депрессией и другими заболеваниями. И поскольку по оценкам ВОЗ почти треть населения планеты имеют избыточный вес или ожирение, врачи давно объявили их глобальной медико-социальной проблемой, а людей с ИМТ более 25 кг/м² обязали бороться с лишним весом во благо собственного здоровья и увеличения продолжительности жизни.

Однако по мере накопления научных и клинических данных оказалось, что все не так просто, как казалось на первый взгляд.

ИМТ – сомнительный критерий диагностики ожирения

Как уже было отмечено, ИМТ (он же индекс Кетле) является наиболее широко используемым критерием оценки массы тела человека и определения степени ожирения. Но при детальном рассмотрении становится понятно, что этот показатель является не очень состоятельным критерием диагностики, прежде всего потому, что он недостаточно универсален. ИМТ никак не учитывает соотношение жировой, мышечной, костной и других тканей у человека, поэтому является недостоверным у целого ряда категорий населения: спортсменов (рис.), беременных женщин, лиц старше 65 лет, детей. Кроме того, показатель ИМТ следует интерпретировать с поправкой на рост, поскольку люди невысокого роста часто имеют более значительный избыток веса, чем показывает ИМТ, а высокие – наоборот.



Парадокс ожирения

Врачам хорошо известна построенная на основании некоторых эпидемиологических исследований U-образная кривая зависимости смертности от ИМТ. В соответствии с ней наименьший риск приходится на показатель 22,5–25 кг/м², возрастая как при увеличении, так и при уменьшении ИМТ.

Однако далеко не все исследования, посвященные оценке влияния избыточного веса и ожирения на продолжительность жизни, продемонстрировали такую же зависимость. Например, несколько неожиданные результаты были получены у лиц с различными тяжелыми заболеваниями.

Так, метаанализ Romero-Corral и соавт. (2009), включивший 40 исследований с участием более чем 250 тыс. человек, показал, что риск смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца уменьшается при наличии у них избыточного веса (OP 0,87) или даже легкой степени ожирения (OP 0,93) и существенно повышается при дефиците массы тела (OP 1,37).

Сходные результаты были получены в метаанализе Carnethon и соавт. (2012), который был посвящен оценке общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с диабетом и разной массой тела и включил 5 продолжительных когортных исследований (n=2625). Авторы установили, что среди пациентов с СД и нормальным ИМТ общая и сердечно-сосудистая смертность была выше, чем у больных СД с избыточным ИМТ или ожирением. Так, после коррекции на все возможные факторы риска (демографические характеристики, уровень артериального давления, липидов, окружность талии, курение и др.) относительный риск смерти от любой причины у пациентов с нормальным ИМТ по сравнению с лицами с избыточным весом/ожирением составил 2,08, от сердечно-сосудистой патологии – 1,52.

Похожие данные были получены в исследовании Ma и соавт. (2012), в котором приняли участие более 16 тыс. человек старше 20 лет. У больных с СД и ИМТ <21 кг/м² относительный риск смерти от инфаркта миокарда и инсульта составил 2,83 (95% ДИ 1,57–5,09) и 3,27 (95% ДИ 1,58–6,76) соответственно по сравнению с лицами без СД и нормальным ИМТ. В то же время у больных СД с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ ≥25 кг/м²) смертность не отличалась от общепопуляционного показателя.

В проспективном исследовании Tseng и соавт. (2012), длившемся 10 лет и включившем более 89 тыс. пациентов с СД 2 типа, также было установлено, что между ИМТ и смертностью от всех причин, от рака и осложнений СД существует обратная зависимость.

Еще одно исследование, проведенное в Шотландии и включавшее более 100 тыс. пациентов с СД (J. Logue et al., 2013), выявило достоверно более высокие показатели смертности среди пациентов с ИМТ 20–25 кг/м² и ≥35 кг/м² по сравнению с группой лиц с ИМТ 25–30 кг/м².

В ряде других работ было показано, что выживаемость повышается при наличии избыточного веса или ожирения легкой степени и при других заболеваниях, например при хронической почечной недостаточности, особенно требующей гемодиализа, а также в когорте лиц пожилого возраста.

Приведенные выше исследования убедительно продемонстрировали повышение выживаемости определенных категорий пациентов с избыточной массой тела либо ожирением. Но в общей популяции на первый взгляд все должно быть с точностью до наоборот. С целью оценки общей смертности у лиц с нормальным и избыточным весом Flegal и соавт. (2013) выполнили метаанализ, включивший в общей сложности 97 исследований и 2,88 млн человек. В качестве референтной группы они взяли людей с весом, который принято считать нормальным (ИМТ 18–25 кг/м²). Оказалось, что ожирение 2–3 степени повышает риск смерти на 29%,

ожирение 1 степени на него существенно не влияет, а у людей с избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м²) риск смерти даже ниже, чем у лиц с нормальным ИМТ.

Эти результаты противоречат тому, во что привыкли верить врачи и пациенты. Почему же так происходит? Среди возможных причин явления, получившего название «парадокс ожирения», ученые называют «тренирующее» действие избытка массы тела на сердечно-сосудистую, дыхательную, опорно-двигательную системы. Вполне вероятно, что определенную роль играют некоторые биологически активные вещества, синтезируемые в подкожной жировой ткани и обладающие кардиопротективными свойствами, в первую очередь адипонектин. Также есть мнение, что пациенты с ожирением получают больше внимания со стороны врачей, а также лучше обеспечены жизненно необходимыми нутриентами за счет более обильного рациона питания.

Означают ли представленные выше данные, что врачи теперь должны рекомендовать людям набирать вес? Безусловно, нет. Тот факт, что ожирение повышает риск развития ряда хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию и СД 2 типа, однозначно доказан, поэтому здоровый образ жизни и поддержание нормальной массы тела положительно скажутся на состоянии здоровья. Но в то же время с рекомендацией относительно снижения массы тела для лиц с избыточным весом или ожирением легкой степени уже имеющим серьезные заболевания спешить точно не стоит.

Nota bene: висцеральное ожирение!

Уже достаточно давно стало понятно, что разные формы ожирения оказывают различное влияние на состояние здоровья и прогноз. Иными словами, более важное значение имеет то, где откладывается жир, чем его общее количество. И наиболее опасной формой на сегодня признано абдоминальное ожирение, которое характеризуется избыточным накоплением висцерального жира.

Удобными в повседневной клинической практике критериями диагностики абдоминального ожирения являются окружность талии (>88 см у женщин и >102 см у мужчин) и индекс талия/бедра (>0,85 у женщин и >0,9 у мужчин).

Важно отметить, что абдоминальное ожирение может наблюдаться даже у пациентов с нормальным ИМТ, причем несоответствие размеров подкожножирового слоя и степени висцерального ожирения приходится наблюдать достаточно часто. При этом риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с абдоминальным ожирением и нормальным ИМТ может быть значительно выше, чем у лиц с преимущественно подкожным отложением жира. Так, в исследовании Coutinho и соавт. (2013), в котором приняли участие более 15 тыс. человек с ишемической болезнью сердца, было установлено, что наибольший риск смерти имели пациенты с нормальным ИМТ и абдоминальным ожирением. В этой группе смертность была выше не только по сравнению с пациентами с нормальным или избыточным ИМТ и нормальным индексом талия/бедра, но даже по сравнению с группой лиц с высоким ИМТ и высоким индексом талия/бедра. На практике это означает, что, к примеру, женщина с выраженным ожирением по гиноидному типу (в форме груши) будет иметь значительно лучшие метаболические показатели и меньший риск для здоровья, чем женщина с абдоминальным ожирением или мужчина с нормальным ИМТ и большим «пивным» животом.



В.В. Корпачев

Предполагается, что в основе развития абдоминального ожирения лежит повышенная экспрессия 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (11β-ГСД), которая приводит к усилению интракринной продукции кортизола в сальнике из менее активного гормона кортизона. Кортизол, в свою очередь, стимулирует дифференцию адипоцитов и блокирует пролиферацию преадипоцитов с увеличением объема висцерального жира. По этой причине абдоминальное ожирение иногда называют «кушингом сальника». К слову, в настоящее время почти два десятка фармацевтических компаний занимаются разработкой блокаторов 11β-ГСД.

Новая парадигма ожирения

Вышеизложенные факты вынуждают нас признать, что назрела смена парадигм в подходах к оценке и ведению пациентов с ожирением. Помимо признания факта существования абдоминального ожирения при нормальном ИМТ, следует также отметить появление такого нового термина, как «метаболически здоровое ожирение» (metabolically healthy obese). Еще в 2008 году Wildman и соавт., проанализировав данные медицинского обследования 5440 взрослых американцев, установили, что у 51,3% людей с избыточным весом и 31,1% лиц, страдающих ожирением, все основные показатели обмена веществ были в пределах нормы, в то время как у 23,5% людей с нормальным весом исследователи обнаружили метаболические нарушения. В настоящее время признаками метаболически здорового ожирения считаю: ИМТ более 25 кг/м², нормальные уровни холестерина, артериального давления и глюкозы крови, сохранение чувствительности к инсулину, окружность талии у мужчин менее 100 см и у женщин менее 90 см, хорошая физическая форма.

В 2014 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists) и Американская коллегия эндокринологии (American College of Endocrinology) предложили перейти от исключительно количественного подхода к оценке ожирения, основанного на ИМТ, к более комплексному, включающему помимо ИМТ (с поправкой на этнические особенности) наличие связанных с ожирением заболеваний или болезней, состояний. К ним отнесены: метаболический синдром, предиабет, СД 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистоза яичников, ночное апноэ, остеоартроз, гастроэзофагеальный рефлюкс. В соответствии с новым подходом всем пациентам с ИМТ ≥25 кг/м² рекомендуется пройти врачебный осмотр с измерением артериального давления, окружности талии, уровня глюкозы крови, липидного профиля, электролитов, креатинина, печеночных трансаминаз. Также предлагается рассмотреть возможность изменения термина «ожирение» на более точно отражающий проблему, например, «хроническое заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани» (adiposity-based chronic disease).

И наконец, важные изменения должны произойти в подходах к ведению пациентов с ожирением. Основной целью лечения должно быть не снижение ИМТ само по себе, а улучшение качества жизни, профилактика и лечение ассоциированных с ожирением состояний и заболеваний. Соответственно, акцент необходимо делать на рациональном питании и достаточной физической активности, а не на конкретных цифрах на весах.

Відмінності в залученні різних контингентів людей до заходів контролю над вагою: обсерваційне дослідження у первинній ланці охорони здоров'я

На сьогодні доведено, що в первинній ланці охорони здоров'я економічно ефективним заходом в осіб з надмірною вагою / ожирінням є їх залучення в платні відкриті групові програми поведінкової терапії надлишкової ваги [1]. Проте виникає враження, що подібні програми обслуговують лише певний підклас населення, а саме жінок середнього віку, які належать до так званого середнього класу [2]. Демографічні диспропорції в залученні до заходів зниження ваги, що пропонуються в рамках первинної медичної допомоги (ПМД), можуть зумовлювати відмінності в стані здоров'я населення, але поки що це питання вивчалося вкрай мало та несистемно.

Розповсюдженість ожиріння є однаковою серед чоловіків і жінок [3], але чоловіки недостатньо представлені в рандомізованих контролюваних дослідженнях поведінкової терапії надлишкової маси тіла [4] і, згідно з даними клінічної практики, менш схильні до лікування ожиріння [5]. Аналіз платних програм схуднення, доступ до яких було отримано через первинну ланку медичної допомоги, показав, що близько 90% учасників були жіночої статі [6, 7].

Інформація стосовно впливу соціального статусу є менш однозначною. Сутність соціального градіента поширеності ожиріння, особливо в жіночій популяції, полягає в тому, що особи з нижчим соціально-економічним статусом (СЕС) дещо частіше страждають від надлишкової ваги, ніж люди з високим СЕС [3]. Аналіз рутинних клінічних даних з проблеми лікування ожиріння у первинній ланці охорони здоров'я дозволяє припустити, що пацієнти з неблагополучних районів Великої Британії частіше лікуються від ожиріння [5]. Однак дані опитування населення показують, що мешканці таких районів менш схильні брати участь у платних відкритих групах поведінкової терапії надлишкової ваги, ніж жителі більш багатих місцевостей країни [2]. Наразі немає інформації про розподіл СЕС серед учасників платних програм (за умови пропозиції участі безпосередньо закладом ПМД безкоштовно для пацієнта). Якісні дані свідчать про те, що, коли лікарі загальної практики пропонують участь у платній програмі, це може підвищити, так би мовити, легітимність заходу для осіб, які зазвичай сприймають подібні заходи схуднення як «не для мене». Таким чином, забезпечення проведення безкоштовних заходів стосовно управління вагою може заохочити до участі тих, хто не хоче витрачати сімейний бюджет на лікування надлишкової маси тіла [8].

Важливо урахувати всі фактори, що визначають диспропорції в участі різних контингентів у програмах схуднення, щоб розмежувати пацієнтів, яким була запропонована участь у платній програмі зниження ваги (це може відображати відмінності в тактиці лікаря), і тих, хто прийняв таку пропозицію (це виявляє індивідуальні розбіжності між учасниками). Наприклад, чоловіки можуть становити меншість у платних групових програмах

поведінкової терапії надмірної ваги, оскільки не так часто відвідують заклади ПМД і, відповідно, рідше ідентифікуються лікарями як особи, які можуть отримати користь від лікування [10]. Крім того, лікарі рідше пропонують чоловікам цей спосіб терапії ожиріння. Так, у рандомізованому контролюваному дослідженні вивчалася одна з платних програм схуднення, в яку пацієнтів набирали випадковим чином лікарі загальної практики та медсестри; серед учасників чоловіків було 12% [11]. Подібна статистика спостерігається й при аналізі рутинної практики [6, 7].

Разом із тим у дослідженні Lighten Up, яке набирало учасників за допомогою листів-запрошень, надісланих усім пацієнтам з надмірною масою тіла / ожирінням, та пропонувало цілу низку заходів контролю ваги, в тому числі платні програми, частка чоловіків складала 30%, тобто була більш ніж удвічі вищою [12]. Це порівняння різних досліджень дозволяє припустити, що може існувати відмінність між контингентами учасників, зумовлена тим, яким саме групам пацієнтів пропонується цей спосіб контролю над вагою в повсякденній практиці. Поки що відсутня достовірна інформація про показники участі чоловіків і жінок у програмах схуднення у відповідь на пряму пропозицію від лікаря загальної практики.

Залучення в платні відкриті групові програми поведінкової терапії надлишкової ваги є економічно ефективним втручанням для використання на первинному етапі медичної допомоги, але тільки 10% пацієнтів, які проходили подібне лікування, були чоловіками. Загалом у цьому дослідженні було виявлено, що за умов запрошення до участі всіх пацієнтів із зайвою вагою / ожирінням, про яких відомо в закладі ПМД, менш схильними прийняти таку пропозицію були чоловіки, мешканці з більш неблагополучних районів, а також особи віком <40 років. При цьому частка учасників чоловічої статі була втрічі вищою, ніж у рутинній клінічній практиці та в тих дослідженнях, де учасників набирали випадковим чином. Це свідчить про те, що значною мірою гендерна нерівність, яка спостерігається в багатьох клінічних випробуваннях, є наслідком упередженості сімейних лікарів щодо пропозиції програм схуднення чоловікам. Проста стратегія скорочення

гендерної нерівності щодо участі в платніх відкритих групових програмах поведінкової терапії надмірної ваги полягає в запрошенні за допомогою листів всіх пацієнтів закладу, у яких має місце зайва вага або ожиріння.

Для аналізу в цій роботі використано дані дослідження WRAP (Weight loss Referrals for Adults in Primary care), учасники якого були набрані шляхом розсилання листів-запрошень усім пацієнтам з відповідними характеристиками (вік ≥ 18 років, індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 28 \text{ кг}/\text{м}^2$) із закладів ПМД, залучених у даний проект [13]. Порівнюючи демографічні характеристики учасників дослідження й усіх осіб, які були запрошенні, можна ідентифікувати будь-які демографічні відмінності між цими двома контингентами та визначити шляхи вирівнювання цих розбіжностей.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

У цьому дослідженні порівнювались два контингенти: запрошені пацієнти та осіб, які погодилися взяти участь у дослідженні WRAP. Це британське багатоцентрове рандомізоване контролюване дослідження для оцінки клінічної та економічної ефективності платної відкритої групової програми поведінкової терапії для дорослих, які мають надлишкову вагу або ожиріння (Weight Watchers®). Учасників було набрано за допомогою 23 закладів ПМД Великої Британії, які на момент початку дослідження не мали контрактів з організаторами платних програм схуднення. Набір пацієнтів проходив у період з жовтня 2012 по лютий 2014 р.

Запрошені учасники

За допомогою вивчення електронних реєстрів у кожному закладі ПМД було виявлено пацієнтів, які відповідають критеріям включення в дослідження (вік ≥ 18 років, IMT $\geq 28 \text{ кг}/\text{м}^2$). У подальшому сімейні лікарі виключали осіб, які не можуть взяти участь (наприклад, невиліковно хворих або пацієнтів з розладами харчової поведінки в анамнезі). Решті пацієнтів були надіслані листи від імені сімейних лікарів із запрошенням взяти участь у дослідженні. У цих листах було пояснено, що участь у дослідженні повністю відокремлена від звичайного обслуговування в закладі ПМД і може включати залучення до платних

програм схуднення без будь-яких витрат для пацієнта. У разі зацікавленості в такому лікуванні надлишкової ваги пацієнтів просили зв'язатися з членами дослідницької групи.

Залучені учасники

На наступному етапі зацікавлені пацієнти відповідали на скринінгові запитання членів дослідницької групи в телефонному режимі. Критеріями виключення з дослідження були вагітність чи планування вагітності протягом найближчих 2 років; баріатричне оперативне втручання (плановане чи в анамнезі); участь у програмі схуднення на даний момент (мається на увазі не застосування самостійно регульованої дієти, а саме участь у структурованій, прописаній лікарем і моніторованій програмі); незнання англійської мови або наявність особливих потреб комунікації, які ускладнюють участь у програмі.

Для пацієнтів, які відповідали вимогам та пройшли телефонний скринінг, було організовано стартовий візит до науково-дослідного центру, де члени дослідницької групи підтвердили відповідність потенційних учасників умовам випробування. Усі залучені пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

По завершенні переписки з пацієнтами заклади ПМД забезпечили дослідницьку групу зведеними даними стосовно статі, віку, IMT та етнічної належності запрошеного контингенту. Інформація про ці параметри була також зібрана безпосередньо з учасників з використанням опитувальника на стартовій зустрічі.

За допомогою поштових індексів закладів ПМД дослідницькою групою було виявлено географічні райони розміщення цих закладів та встановлено багатовимірні індекси бідності (Index of Multiple Deprivation, IMD) для кожної установи. При цьому автори посилалися на англійські індекси бідності за 2010 р. [14]. IMD оцінюють невеликі географічні райони Великої Британії від найбільш благополучних до найбідніших за 7 показниками: дохід, зайнятість, рівень охорони здоров'я та частка втрати працевздатності, освіта, злочинність, недоступність житла й послуг, а також умови довкілля.

Аналіз

Демографічні відмінності між запрошеними пацієнтами та залученими учасниками були вивчені окремо по ознаках статі, СЕС, а також віку з використанням таблиць частот. Для кожного порівняння були розраховані значення χ^2 та відношення шансів (ВШ). Заклади ПМД не змогли забезпечити достатні дані стосовно етнічної належності та IMT

запрошених пацієнтів, щоб автори мали змогу провести змістовний аналіз залученості за цими двома характеристиками.

Було залучено 1269 учасників, зареєстрованих у 23 закладах ПМД, що брали участь у дослідженні. Жінки становили 68% популяції дослідження, 90% учасників були представниками європеоїдної раси. Середній вік учасників складав $53,2 \pm 13,8$ року, середній IMT – $34,5 \pm 5,2$ кг/м². Дані за статтю та віком запрошених пацієнтів були надані 17 закладами ПМД, що дорівнювало 72% загального контингенту. Заклади, що не надали інформації, прозвітували про проблеми з комп’ютерними системами або відсутність запису необхідної інформації у зв’язку з недбалістю персоналу. Між закладами ПМД, що надали та не надали інформацію, не було істотних відмінностей у статі, віці та початковій вазі учасників. Загалом 17 закладів ПМД запросили до участі в дослідженні 13 949 пацієнтів, з яких погодилося 910 (6,5%) осіб. Серед запрошеного контингенту було 52% жінок; 10 закладів ПМД мали IMD, вищий за національну медіану, в 7 установах цей показник був нижчим.

Залучення учасників за статевою ознакою

Заклади ПМД запросили 6785 чоловіків, з яких 300 (4,4%) взяли участь у дослідженні. З-поміж зіставної кількості (7164) запрошених жінок погодилися 610 (8,5%). Таким чином, виявлено істотний кореляційний зв’язок між статтю та часткою пацієнтів, що взяли участь у дослідженні ($p < 0,001$). Жінки частіше, ніж чоловіки, погоджувалися взяти участь у програмі схуднення у відповідь на запрошення (ВШ 2,01; 95% ДІ 1,75-2,32).

Залучення учасників за соціально-економічним статусом

Десять закладів ПМД з бальною оцінкою IMD, вищою за національну медіану (з більш неблагополучних районів), запросили 7631 пацієнта, а набрали 376 (4,9%) учасників. Сім практик з бальною оцінкою IMD, нижчою за національну медіану (з менш неблагополучних районів), запросили 6318 пацієнтів, з яких погодилися взяти участь 534 (8,5%) особи, тобто був виявлений істотний кореляційний зв’язок між IMD району закладу ПМД та часткою осіб, зарахованих у дослідження ($p < 0,001$). Пацієнти закладів ПМД з більш благополучних районах частіше погоджувалися взяти участь у програмі лікування надлишкової ваги, ніж мешканці бідніших районів (ВШ 1,77; 95% ДІ 1,55-2,03).

Залучення учасників за віком

Заклади ПМД запросили 10 565 пацієнтів віком ≥ 40 років, з них 752 (7,1%) взяли участь у проекті. З-поміж запрошених 3384 пацієнтів віком < 40 років у дослідження були включені 155 (4,6%) осіб, що демонструє істотний кореляційний зв’язок між віком і часткою пацієнтів, які погодилися взяти участь у випробуванні ($p < 0,001$). Пацієнти віком ≥ 40 років частіше брали участь у програмі схуднення, ніж особи, яким було менше 40 років (ВШ 1,60; 95% ДІ 1,34-1,91).

Обговорення

У цьому дослідженні чоловіки, люди з більш неблагополучних районів, а також особи віком < 40 років рідше погоджувалися брати участь у платних групових програмах поведінкової терапії надлишкової ваги, ніж жінки, мешканці менш неблагополучних районів та пацієнти, яким виповнилося 40 років. Хоча пацієнти чоловічої статі рідше, ніж жінки, погоджувалися приєднатися до даного дослідження, частка чоловіків, що пристали на пропозицію участі, а саме 32%, була втричі більшою за показник, отриманий у результаті аналізу рутинних звернень до платних програм схуднення (блізько 10%) [6, 7]. Частка чоловіків, які брали участь у дослідженні WRAP (32%), аналогічна зареєстрованій в дослідженні Lighten Up (31%), що також включало звернення до платних програм зниження ваги і залучало учасників за допомогою розсилки листів-запрошень усім пацієнтам закладів ПМД [12]. Це більш ніж удвічі перевищує показник, зафіксований у дослідженні тієї ж програми схуднення в умовах запрошення хворих випадковим чином, – 13% чоловіків [11]. Дані факти свідчать про те, що значна частина гендерної диспропорції, яка спостерігається в багатьох клінічних дослідженнях, може бути віднесена на рахунок того, що певний контингент вибірково запрошується до участі в цих програмах. Цього можна уникнути, запрошуючи до участі всіх без винятку пацієнтів, які мають потребу в лікуванні ожиріння.

Отримані унікальні результати дозволили порівняти демографічні характеристики осіб, запрошених до участі в платній програмі втрати ваги, й пацієнтів, які прийняли це запрошення. Такий аналіз дозволив відокремити диспропорції, що виникли за рахунок того, хто вирішує брати участь, від диспропорцій унаслідок того, кому пропонується можливість брати участь. Цей розподіл дає важливе розуміння потенційних стратегій зі скороченням виявлених розбіжностей. Зокрема, важливим є описане вище спостереження, що частка учасників чоловічої статі може бути збільшена за рахунок зменшення гендерної диспропорції в запрошенному контингенті. Безумовно, це спостереження потребує емпіричного підтвердження.

Обмеженням даного аналізу є те, що отримана від закладів ПМД інформація була неповною. Зокрема, ПМД було надано недостатньо даних, щоб провести змістовний аналіз залученості пацієнтів у програмах схуднення за етнічною ознакою або IMT і виявити будь-які диспропорції в окремих групах за цими характеристиками. Важливо також враховувати, що участь у програмі схуднення в контексті участі в науковому дослідженні може відрізнятися від участі у програмі в контексті рутинної клінічної практики і деякі люди можуть бути більшою мірою готові взяти участь у програмі контролю ваги поза межами дослідження. Наприклад, в осіб, які працюють повний робочий день, можуть мати місце труднощі з відвідуванням дослідницького центру, а призначення зустрічей із членами дослідницької групи в неробочі години досить складно організовувати. Цей фактор може вибірково впливати на чоловіків й осіб працездатного віку, викривляючи статистичні дані. Крім того, не можна сказати, чи є зафіксовані в таких умовах диспропорції

специфічними для даного виду лікування ожиріння або ж це загальні розбіжності для всіх заходів зі зниження ваги.

Порівняння з літературою

Диспропорції в участі різних контингентів людей у заходах щодо зниження ваги були раніше описані як у клінічних дослідженнях [4], так і в рутинній практиці [5]. Стурбованість з приводу низького рівня участі чоловіків у програмах схуднення мала наслідком розроблення заходів спеціально для чоловіків з прив’язкою до спортивних клубів та акцентом на маскулінності [15], а також створення виключно чоловічих груп у рамках існуючих програм [12]. З’являється все більше доказів того, що деякі із цих заходів можуть допомогти схуднути, хоча досі немає жодних свідчень на користь того, що вони є більш ефективними, ніж існуючі програми, які, як відомо, є дієвими і для чоловіків, і для жінок. Також постає питання, чи є ці нові, орієнтовані на чоловіків і пов’язані зі спортом заходи ефективними для жіночого контингенту [16].

Чоловіки, які беруть участь у платних заходах зі зниження ваги, втрачають зайві кілограми такою ж мірою, як і жінки, якщо не більше. Існують підстави думати, що значна кількість чоловіків вважатиме гендерно специфічні втручання більш привабливими і частіше братиме в них участь, ніж у традиційних платних програмах поведінкової терапії для обох статей [17]. Проте не всі чоловіки потребують цього маскулінного акценту і цілком можуть худнути за допомогою заходів, що не є гендерно орієнтованими [16]. Для деяких чоловіків запрошення від сімейного лікаря може стати обґрутованою підставою для участі в програмах втрати ваги, хоча раніше вони вважали це жіночою прерогативою [8].

Пропозиція альтернативи традиційним програмам зі зниження ваги може бути одним із способів підвищення залученості чоловіків, але висновки цієї роботи свідчать про те, що кількість чоловіків і жінок, у яких діагностовано надлишкову вагу, є зіставною. Ця інформація відзеркалює національні дані про поширеність ожиріння. На тлі цього поточні дані свідчать про значно меншу частку представників чоловічої статі у програмах контролю маси тіла, що вказує на те, що лікарі загальної практики з однаковою частотою діагностують надлишкову вагу в чоловіків і жінок, але рідше пропонують пацієнтам-чоловікам долучитися до платної програми схуднення. Ця різниця має важливе значення, оскільки участь у платній програмі поведінкової терапії надлишкової ваги є заходом лікування ожиріння з найбільшою доказовою базою у первинній ланці медичної допомоги [1]. Це дослідження показує, що простим способом подолати значну частину гендерної нерівності є написання листів з пропозицією участі у програмі схуднення усім пацієнтам, які мають надлишкову вагу. Ймовірність прийняття запрошення до лікування ожиріння особами з нижчим СЕС є дещо меншою, але існують деякі докази того, що лікарі загальної практики можуть переважно вибирати групи з нижчим СЕС для заходів зі зниження ваги. Такий підхід видається доцільним, враховуючи більший тягар захворюваності, якої можна уникнути, та смертності у цій групі населення. Вплив зміни способу запрошення до участі в програмах лікування ожиріння вимагає подальших досліджень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ahern A.L., Aveyard P., Boyland E.J., Halford J.C.G., Jebb S.A. Inequalities in the uptake of weight management interventions in a pragmatic trial: an observational study in primary care. British Journal of General Practice. 2016 Apr.; 66 (645): 258-263.

Переклада з англ. Лариса Стрільчук

О.А. Будрейко, д.мед.н., заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»



О.А. Будрейко

Цукровий діабет у дітей: проблемні питання медичного супроводу та роль терапевтичного навчання

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем через значну поширеність та високий рівень інвалідизації хворих.

У нашій країні ЦД 1 типу посідає 4-те місце у структурі поширеності ендокринних хвороб та є однією із значущих причин інвалідизації дітей та підлітків. На початку 2015 року в Україні було зареєстровано 8028 дітей віком 0-17 років, хворих на ЦД 1 типу (без урахування АР Крим та м. Севастополь), що становить 10,6 на 10 000 дитячого населення. Протягом останніх 10 років захворюваність на ЦД 1 типу і, відповідно, поширеність цієї недуги серед дітей віком 0-17 років невпинно зростає (рис. 1, 2), особливо серед дітей раннього віку – 0-6 років (рис. 3, 4).

Результати багаторічних досліджень вітчизняних та закордонних дослідників показали, що перебіг ЦД 1 типу у різni віковi періоди супроводжується значими труднощами в підборі інсульнотерапії та досягненні компенсації вуглеводного обміну (EURODIAB, 2001; DCCT/EDIC, 2005; M. Vanelli et al., 2005; M.E. Craig et al., 2007). Разом із тим довгострокова гіперглікемія неминуче веде до розвитку хронічних ускладнень хвороби, появя яких тим більш ймовірна, чим довше строк перебігу ЦД 1 типу і чим гіршою була протягом цього часу компенсація порушень обміну.

Зокрема, в пубертатному віці часто рекомендують підвищення добової дози

екзогенного інсуліну до 1,0-1,5 ОД/кг маси тіла. Однак навіть подібна тактика за умови виконання відомих правил дієтотерапії та режиму фізичних навантажень не завжди дає змогу досягти декретованого рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) <7,5%, що зазначений в останніх рекомендаціях Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2014).

Підлітки відчувають труднощі досягнення та підтримки цільового глікемічного контролю через поєднання таких значущих факторів, як ситуація в родині, стать, тривалість діабету, вік хворого, діабет-зумовлені конфлікти,

афективні розлади, порушення харчування, застосування сучасних технологій у лікуванні, взаємовідносини з однолітками (рис. 5).

Крім того, слід окремо виділити підвищені побоювання щодо власного авторитету серед однолітків, передчасне перекладення відповідальності від батьків до підлітків, схильність до ризикованої поведінки, недостатня обізнаність та розуміння схем лікування і майбутніх ризиків для здоров'я, стомленість від необхідності постійного виконання значного обсягу медичних маніпуляцій (ін'єкції, вимірювання глікемії, контроль харчування та врахування фізичних навантажень) – «діабетичне вигорання».

Про особливості психологічних обставин у родинах, де є дитина, хвора на ЦД 1 типу, йдеється в багатьох дослідженнях. У них, зокрема, наголошується на значущості цих факторів для підтримки задовільного рівня компенсації хвороби та необхідності участі батьків у контролі за станом здоров'я хворих дітей, а в окремих роботах зазначається перевага впливу контролю з боку батька, ніж матері на виконання дитиною основних принципів самоконтролю діабету. Окрім авторів вважають, що існує тісний зв'язок між погіршенням компенсації вуглеводного обміну та психологічної дезадаптації, особливо у старших підлітків, дівчат та осіб із підвищеним рівнем емоційності (D.A. Ellis et al., 2007; C.A. Berg et al., 2008; M.G. Pereira et al., 2008).

При цьому поряд з «некерованими» факторами погіршення перебігу діабету в період статевого дозрівання (тривалість хвороби, стать, пубертатне зниження чутливості до інсуліну, формування особистості) важливого значення набувають так звані керовані, або поведінкові, фактори, модифікація яких дає змогу значно поліпшити стан компенсації вуглеводного обміну в підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Це, передусім, дотримання дієтичного харчування та достатня фізична активність.

Порушення дієтичних рекомендацій та режиму інсульнотерапії внаслідок психологічних причин (становлення особистості, невдоволення власним виглядом, прагнення свободи тощо) є важливим фактором розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на ЦД 1 типу (вважають, що особливо у підлітків це прямо корелює з рівнем HbA1c, незалежно від статі). Такі порушення дієтичного харчування або «Unhealthy weight control practices» («Нездорові практики контролю маси тіла») із пропуском ін'єкцій інсуліну, порушенням дієти частіше застосовували дівчата (37,9%), ніж хлопці (15,9%), особливо у віці 13-14 років (F.K. Bishop et al., 2014).

Певного значення при цьому набуває таке явище, як неофобія (з грецьк. neos – новий, phobeo – побоювання). Це страх перед усім новим, змінами у повсякденному житті хворого, новим режимом життя, у тому числі перед новими продуктами, які асоціюються із збільшенням маси тіла, що є дуже хвилюючим моментом, насамперед для дівчат (A.T. Galloway et al., 2003; V. Quick et al., 2014).

Не може не викликати занепокоєння і поступове зниження рівня рухової активності населення, у тому числі дітей. Особливої актуальності ця проблема набуває у підлітковому віці. В попередніх дослідженнях, які проводили науковці інституту, було доведено вірогідне зниження рівня фізичної активності серед підлітків порівняно з дітьми незалежно від наявності ЦД (О.В. Морозов та співавт., 2014).

Наразі вважається, що ефективні заходи роботи з хворими підліткового віку базуються на внутрішніх і зовнішніх опорах підлітків (сім'я, технології та внутрішня мотивація), що значно полегшує можливість керування діабетом і дозволяє розділити ступінь відповідальності за своє здоров'я.

Подібні дослідження серед молодих дорослих хворих (18-25 років) на ЦД 1 типу дали змогу виділити сім аспектів, що мають значущий вплив на керування хворобою: негативні емоції щодо власної хвороби, труднощі в результаті умов життя, труднощі в процесі лікування

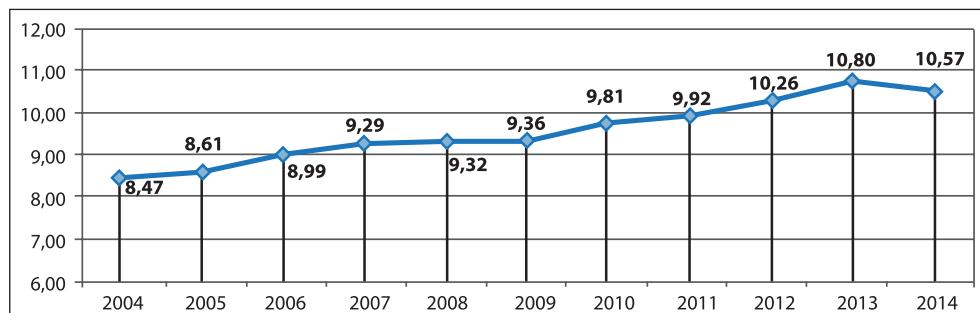


Рис. 1. Поширеність ЦД 1 типу серед дітей віком 0-17 років (на 10 000 дитячого населення)

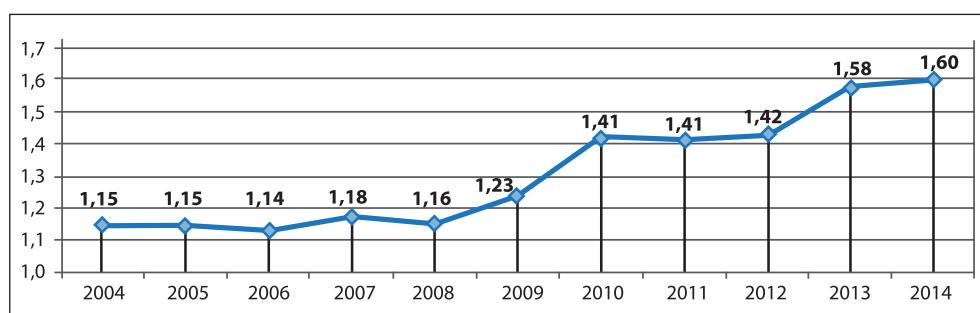


Рис. 2. Захворюваність на ЦД 1 типу серед дітей віком 0-17 років (на 10 000 дитячого населення)

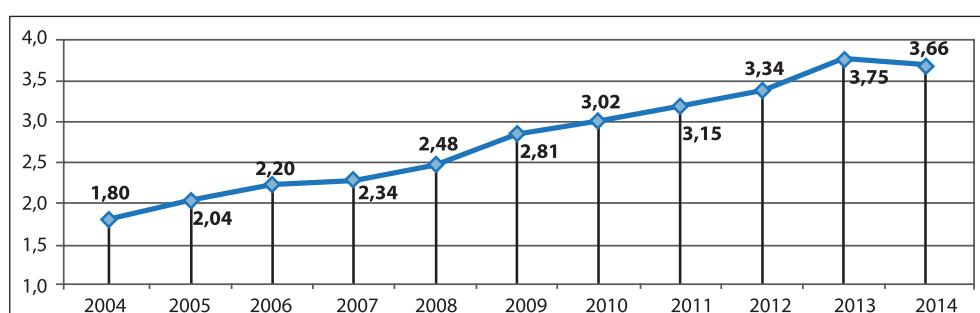


Рис. 3. Поширеність ЦД 1 типу серед дітей віком 0-6 років (на 10 000 дитячого населення)

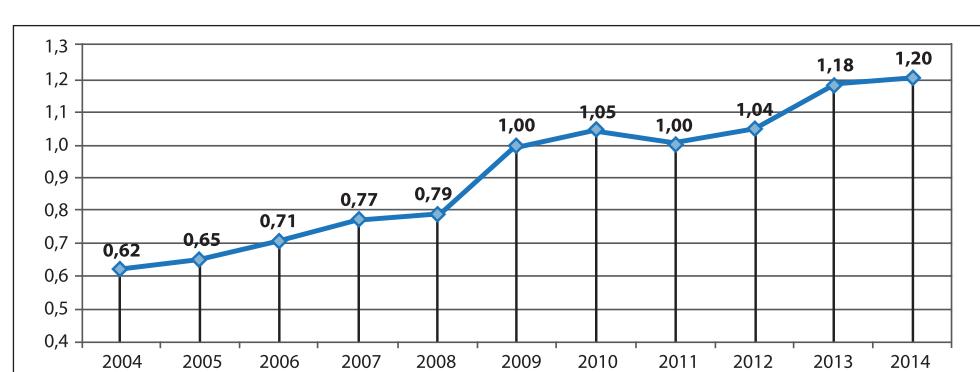


Рис. 4. Захворюваність на ЦД 1 типу серед дітей віком 0-6 років (на 10 000 дитячого населення)

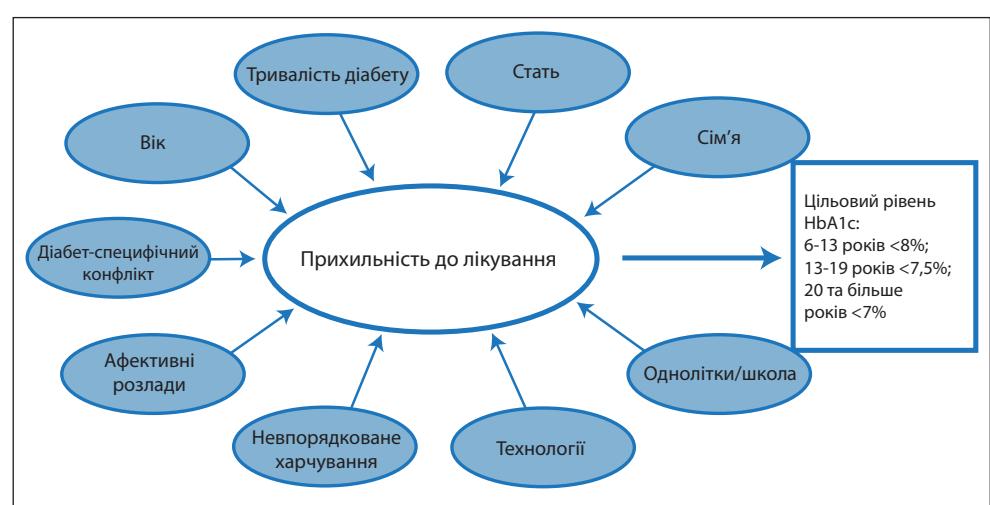


Рис. 5. Фактори впливу на досягнення цільових показників компенсації вуглеводного обміну у підлітків (J.S. Borus et al., 2010)

діабету, відсутність соціальної підтримки, труднощі у вирішенні проблем, що виникають (проблема «подолання проблем»), тривога щодо майбутнього, питання розвитку знань та навичок керування власною хворобою (рис. 6).

Тому важливим у роботі мультидисциплінарної команди з пацієнтом та його родиною є не лише дотримання медичних рекомендацій, а й допомога хворому в керуванні як своєю хворобою, так і негативними емоціями, думками, надання соціальної підтримки, упорядкування стилю життя, спрямування на позитивний настрій та майбутнє.

Протягом ХХІ століття структура досліджень у галузі діабетології зазнала значної трансформації, що характеризувалась стрімким розвитком у багатьох наукових напрямах – нові технології інсулінотерапії та моніторингу глікемії, удосконалення молекули інсуліну, генна інженерія, терапія стовбуровими клітинами, трансплантація β -клітин та ксенотрансплантація тощо. Ці наукові досягнення мають велике значення для майбутнього діабетології, відзначаються дуже швидкими темпами розвитку та входять у реальне життя хворих на ЦД 1 типу. Дедалі більші сподівання хворих дитячого віку та їхніх батьків пов’язані з розвитком замкненої системи введення інсуліну зі «зворотним зв’язком» та штучної підшлункової залози.

Однак такі тенденції породжують нові питання щодо медичного супроводу та лікування хворих на ЦД 1 типу: чи



Рис. 6. Фактори впливу на керування хворобою у молодих людей, хворих на ЦД 1 типу
(S. Celik et al., 2015)



Рис. 7. Модель ефективного впровадження нових технологій у діабетології (M. Hirose et al., 2012)

Таблиця. Питома вага публікацій, присвячених окремим аспектам лікування ЦД 1 та 2 типу з 2003 по 2013 рік (за ключовими словами, L. Gonder-Frederick, 2014)

Ключові слова	Усього публікацій	ЦД 1 типу		ЦД 2 типу	
		Кількість публікацій	% від загальної кількості	Кількість публікацій	% від загальної кількості
Фізична активність (Physical Activity)	2439	238	9,8	2201	90,2
Вправи (Exercise)	4073	519	12,7	3554	87,3
Харчування (Nutrition)	4134	521	12,6	3613	87,4
Дієта (Diet)	6937	768	11,1	6169	88,9
Вуглеводи (Carbohydrate)	1548	316	20,4	1232	79,6

рекомендації з раціонального харчування та режиму фізичних навантажень для хворого на ЦД 2 типу є доволі уніфікованими й зрозумілими, тоді як для хворого на ЦД 1 типу існує необхідність чітко вираженого індивідуального режиму планування харчування та фізичної активності і їх обов’язкового узгодження з режимом інсулінотерапії та показниками глікемії.

Розроблення автоматизованих систем управління («замкнений контур введення інсуліну» або «штучна підшлункова залоза») здатне допомогти хворому у мобільноті режиму дня та швидкій корекції так званих метаболічних збурень на тлі фізичних вправ або прийому їжі, але повністю запрограмувати таку систему без участі самого хворого наразі неможливо.

З психологічної точки зору також є нереальним, що повністю автоматизований сценарій буде генерувати безліч нових та унікальних рішень щодо поведінкових проблем в управлінні ЦД 1 типу. Адже для частини пацієнтів існування автоматизованого контролю рівня глюкози буде приводом для більш ризикованих форм поведінки, таких як споживання раніше «заборонених» продуктів із надзвичайно високим вмістом вуглеводів або пропуск прийомів їжі для схуднення, а це може негативно вплинути на продуктивність системи.

Отже, з багатьох причин видається вкрай маломовірним, що контроль пацієнта за власним харчуванням та фізичною активністю може коли-небудь бути повністю видаленим з парадигми лікування ЦД 1 типу. Для ефективного впровадження нових досягнень у технології лікування ЦД 1 типу необхідне обов’язкове урахування модифікації способу життя та інших соціально-психологічних факторів для забезпечення оптимального рівня глікемічного контролю, що є запорукою подовження та підвищення якості життя хворого (рис. 7).

Сучасні наукові дослідження та клінічна практика щодо ЦД 1 типу відзначають існування двох дуже різних, але співіснуючих «реальностей». Одна «реальність» характеризується стрімким розвитком науки та технологічними досягненнями на межі створення штучних систем управління рівнем глікемії з можливістю зменшення залежності хворого від цього процесу. Інша реальність відзначається недостатнім рівнем обізнаності та практичних навичок пацієнтів щодо модифікації способу життя і корекції профілю глікемії.

Тому в сучасних умовах безперечне значення для успішного лікування ЦД 1 типу має самоконтроль хвороби з боку самого пацієнта та членів його родини, особливо для хворих дитячого віку. Керування ЦД і самоконтроль значною мірою залежать від відповідальності пацієнта, а можливість профілактики ускладнень ЦД, пов’язаних із гіперглікемією, безпосередньо залежить від прихильності до самоконтролю й самообслуговування.

Ефективність самоконтролю залежить від багатьох складових – вихідного рівня знань, когнітивних проблем, стану здоров’я хворого, змін життєвих умов тощо.

Наявна доказова база свідчить, що навчання при ЦД у дитячому віці позитивно впливає на показники глікемічного контролю, особливо на психосоціальні кінцеві результати. Результати контролльованих інтервенційних досліджень показали, що втручання на сімейній основі із застосуванням позитивного зміцнення і поведінкових контрактів, тренінг із навичок спілкування, обговорення цілей терапії ЦД і тренінг із навичок вирішення проблем не тільки впливали на покращення показників поведінки та глікемічного контролю, а й поліпшували взаємини в сім’ї. Групові тренінги для молодих людей із ЦД, які мали на меті вироблення навичок протидії, також позитивно впливали на прихильність режиму терапії, глікемічний контроль та якість життя. Індивідуальні втручання з підлітками показали, що мотиваційне інтер’ювання покращує довготривалий контроль глікемії та психосоціальні кінцеві результати.

Значущими напрямами підвищення ефективності самоконтролю ЦД у дітей є такі:

Етапність навчання. Перший етап навчання проводиться під час стаціонарного лікування з приводу вперше діагностованого ЦД. У подальшому необхідно використовувати інтерактивний підхід до навчання дітей, хворих на ЦД, із постійним переглядом клінічної ситуації, цілей та основних проблем у житті, закріпленим отриманих знань та повторною переоцінкою та аудитом під час кожного з наступних навчальних циклів.

Урахування індивідуальних, у тому числі психологічних, особливостей хворого. Успішність навчання із проблем ЦД залежить від відносин, переконань, стилю навчання, здібностей і готовності до навчання, а також наявних знань і цілей. Навчання з проблем ЦД має бути адаптивним і відповідати віку та ступеню статевого дозрівання індивідуума.

Труднощі в навчанні самоконтролю дітей із ЦД пов’язані з різними психологічними особливостями, зумовленими як віковими аспектами сприйняття, засвоєння інформації, поведінки, взаєминами з членами сім’ї та навколошнього соціуму, так і зі змінами психіки дитини, викликаними самим захворюванням та обмеженнями.

Вивчення впливу ЦД на психічну діяльність дітей і підлітків – надзвичайно актуальне питання, оскільки наявність хронічної невиліковної хвороби може істотно змінити соціальну ситуацію їх розвитку. Ці зміни є предметом психічної активності хворого підлітка й знаходять відображення в особливому утворенні, яке формується в умовах хвороби, – внутрішній картині хвороби (ВКХ). Однак у наш час поняття про здоров’я та хворобу перестають бути взаємовиключними. Багато дослідників розглядають їх як полюси певного утворення зі складними й багатозначними взаємозв’язками. Не тільки хвороба, а й здоров’я має свою суб’єктивну картину, без якої поняття здоров’я є неповним та недостатнім. Тобто важливо складовою частиною Я-концепції хворого підлітка поряд із ВКХ є внутрішня картина здоров’я (ВКЗ). ВКЗ – це особливі ставлення особистості до свого здоров’я, яке виражається в усвідомленні його цінності та активному й позитивному прагненні до його вдосконалення. Дослідження ВКЗ також має велике практичне значення, бо без її розуміння неможливо зрозуміти ВКХ. Все це зумовлює необхідність зачленення до активної співпраці із хворим та його родиною психологів, які мають входити до команди фахівців мультидисциплінарної команди.

Продовження на стор. 50.

О.А. Будрейко, д.мед.н., заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

Цукровий діабет у дітей: проблемні питання медичного супроводу та роль терапевтичного навчання

Продовження. Початок на стор. 48.

Застосування диференційованих програм навчання. Для підвищення якості терапевтичного навчання дітей з ЦД 1 типу на базі стандартної структурованої програми нами були розроблені диференційовані програми з урахуванням принципів вікової психології, стажу захворювання, рівня знань про ЦД (С.О. Чумак та співавт., 2011). Програма передбачає три диференційовані рівні навчання дітей самоконтролю. За основу занять було взято програму п'ятиденного навчання осіб із ЦД, яку було розроблено спершу в університетській клініці Женеви (доктор Ж.-Ф. Ассаль) і вдосконалено групою університетської клініки Дюссельдорфа (професор М. Бергер). Кожен із рівнів навчання розрахований на 5 днів (8-10 годин).

Перший рівень – програма для дітей із уперше виявленим ЦД та їхніх батьків. У цей період і діти, і їхні батьки переважають у стані тяжкого психологічного стресу. Бар'єр неприйняття хвороби в перші місяці ускладнює сприйняття інформації про свою хворобу і нових правил життя. Головна ідея першого рівня – показати дітям та їхнім батькам, що повноцінне життя з діабетом можливе, що головна теза «Діабет – не хвороба, а спосіб життя» – не просто фраза, а реальність для них. При цьому необхідно створити мотивацію

у дитини та її батьків на здорове харчування і спосіб життя, самоконтроль ЦД, навчити управлінню інсулінотерапією. Тема щодо ускладнень ЦД у цій програмі навмисно не обговорюється, щоб не посилювати стрес дитини та її батьків, але впродовж усього навчання пояснюється, чому необхідно мати цільові показники глікемії.

Другий рівень – програма «середнього рівня» для дітей та підлітків, що пройшли попереднє навчання 1-го рівня і мають задовільний рівень знань про ЦД. Наявність різного ступеня тривалості життя із ЦД вносить свої особливості в психологію дитини, особливо підлітка. Після першого року захворювання і надалі, чим більше його тривалість, незалежно від рівня знань, тим більше дитина починає вважати, що всі ситуації життя із ЦД освоєно, він все знає і вчитися у «школі діабету» немає сенсу. Дитина ставить інший бар'єр несприйняття інформації – бар'єр дитини, що переживає психологічну кризу дорослішання зі стадією «нігілізму». Навчання за програмою «другого рівня» має проводитися через певний період від початку захворювання і всім дітям із великою тривалістю ЦД. Головне завдання – навчити дитину тонкої техніки корекції дози інсуліну, управлінню інсулінотерапією з моделюванням

на життєві ситуації. Часто заняття для цієї групи дітей проводять у формі ділової гри з обов'язковим вибором для дитини своєї рільової участі.

Третій рівень навчання називається «віртуози самоконтролю» і рекомендується тим, хто вже володіє основами самоконтролю і прагне удосконалення. Головна ідея третього рівня – «ми не хворімо, ми живемо з діабетом та мріємо про одужання».

Використання різних форм навчання, у тому числі інтерактивних методів, сучасних інформаційних та телекомунікаційних технологій. Основою навчання хворих багато років традиційно вважалася так звана вертикальна лекція, що виключає зворотний зв'язок із пацієнтами та їх самостійну активність. Звичайно, що теоретичні знання мають велике значення для хворих дітей та їхніх батьків, проте наразі доведено, що 90% інформації, яка подається на таких заняттях, просто не запам'ятовується. Щоб навчання було ефективним щодо засвоєння нових знань і навичок, програми мають включати практичний досвід, обговорення конкретних труднощів хворих у реальному житті.

Підготовка фахівців із навчанням самоконтролю ЦД є важливою складовою ефективної системи терапевтичного навчання хворих у крайніх випадках і має здійснюватися на принципах єдиного уніфікованого підходу та використання

відповідних міжнародних клінічних настанов.

Навчання дітей із ЦД у Школі самоконтролю ЦД є важливою складовою комплексного лікування та реабілітації захворювання, завдяки чому можна запобігти розвиткові гострих та хронічних ускладнень діабету. ЦД 1 типу у дітей супроводжується небезпечними метаболічними розладами та у будь-який момент може привести до невідкладних станів, таких як кетоацидоз та гіпоглікемія. Важливість і необхідність терапевтичного навчання хворих як одного з обов'язкових компонентів комплексного лікування ЦД не викликає сумніву. Принцип «командного підходу», коли сам пацієнт стає повноправним учасником терапевтичного процесу наравні з ендокринологом, діетологом, психологом, окулістом, неврологом та іншими спеціалістами, є на сьогодні основним принципом безпечної, ефективного й багатофакторного управління діабетом у хворих дитячого віку.

Отже, підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги хворим на ЦД неможливе без організації тісної взаємодії медичних професіоналів в єдиній команді – *мультидисциплінарний діабетичний групі*. Важливою є спеціальна підготовка таких фахівців із питань терапевтичного навчання хворих. Ефективне навчання самоконтролю має включати обов'язкове тестування хворих дітей та їхніх батьків щодо рівня знань та практичних навичок із питань ЦД з використанням уніфікованих діагностичних програм, оцінку психологічного статусу хворого та проблем адаптації сім'ї до захворювання дитини, обговорення нагальних потреб і труднощів у реальному житті з діабетом.

Пам'ятка пацієнта

В.В. Коряк, асистент кафедри обичної практики – семінарії медицини і внутренніх хвороб Харківського національного медичного університета, завідувачем відділенням ендокринології та метаболіческих розстроїв УНМК «Університетська клініка» ХНМУ

Движение – это жизнь!

«Движение – это жизнь, а жизнь – это движение». Сколько раз каждый из нас слышал эту народную мудрость? А кто-нибудь задумывался, что такое движение? Оказывается, движение есть:

1. В естественных науках:

– Механическое движение – изменение положения тела относительно других тел с течением времени.

– Броуновское движение.

– Движение (биология). Локомоция – перемещение животных (в том числе человека) в пространстве.

2. В математике:

– Изометрия.

3. В гуманитарных науках:

– Движение (философия) – философская категория, отражающая любое изменение в мире.

– Общественное движение (социология).

– Общественное движение (право).

4. Дорожное движение...

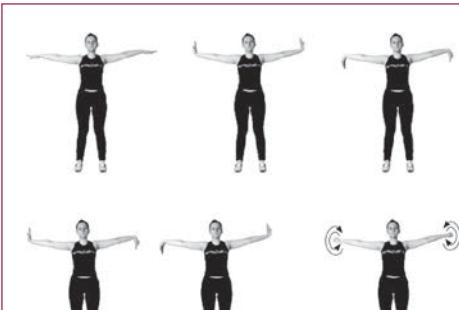
Такое, казалось бы, простое для нас слово содержит много глубокого смысла и действительно получается: «движение – это жизнь».



1. Наклоны головы



2. Вращение плечами вместе и поочереди



3. Движение кистями рук



4. Махи руками



5. Наклоны

6. Вращение коленями



7. Махи руками



8. Дыхание – уддияна. После выдоха подтягиваем животик как можно ближе к позвоночнику, задерживаем дыхание, выдыхаем

9. Наклоны

комнату, слегка умываться, приготовить завтрак и, чуті не забыла, мы нашли время для утренней зарядки, чтобы помочь нашему телу быть в форме.

Я даже не сомневаюсь, что Ваше новое утро начнется с утренней зарядки. Конечно, я желаю Вам удачи в Ваших новых начинаниях и предлагаю необходимый комплекс упражнений. Вам понравится!

P.S. Да, еще 3 минуты Вашего внимания. Рекомендации Американского Колледжа Спортивной медицины:

1. Трехразовые десятиминутные упражнения не менее полезны, чем одноразовые тридцатиминутные.

2. Во время упражнений регистрировать средний ритм не обязательно.

3. Крайне важна частота физических упражнений. Цель – сделать их неотъемлемой частью повседневной жизни.

М.Л. Кирилюк, д.мед.н., професор, заведуючий отделом нейроэндокринологии и обшої эндокринологии Украинского НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению акромегалии

Акромегалия – заболевание нейроэндокринной системы, обусловленное избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным перистальтическим ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Этиология. Чаще всего причиной акромегалии является аденома гипофиза (соматотропина или смешанная опухоль), продуцирующая СТГ или СТГ и пролактин одновременно.

В 40% случаев опухолей гипофиза, производящих СТГ, выявляются мутации α -субъединицы G-протеина, так называемого gsp-онкогена. G-белок связан с рецептором соматостатина (pCC), через который происходит активация фосфолипазы C и повышение концентрации внутриклеточного кальция. Мутация приводит к накоплению в клетках большого количества циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ), усилиению дифференцировки, пролиферации и повышенной гормональной секреции. Эти опухоли имеют гиперсекреторный статус, происходят из высокодифференцированных клеток, плохо реагируют на агенты, действующие через цАМФ (соматолиберин). Отмечена их хорошая чувствительность к соматостатину, тогда как отсутствие онкогенов ассоциируется с резистентностью к его аналогам.

Семейство G-протеин-связывающих трансмембранных pCC включает в себя 5 подтипов, которые имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики и неодинаковое распределение в опухолях. pCC типа 2 и pCC типа 5 экспрессируются почти во всех соматотрофных опухолях, pCC типа 1 и 3 экспрессируются почти в 50% всех опухолей гипофиза, в то время как pCC типа 4 не выявлен ни в одном из типов опухолей гипофиза.

Реже этиологией акромегалии могут быть соматолиберин-продуцирующие опухоли (гамартрома, ганглиоцитома, нейроцитома, карциноид легких или поджелудочной железы, мелкоклеточный бронхогенный рак, опухоли надпочечника). Изредка причиной акромегалии служат наследственные болезни: множественная эндокринная неоплазия типа I, синдром МакКьюна – Олбрайта, семейная акромегалия и комплекс Карни.

Таблица 1. Сопутствующие характерные для акромегалии признаки и симптомы

• Потливость
• Головные боли
• Усталость
• Боли в суставах
• Нарушение полей зрения
• Гипогонадизм
• Снижение энергии
• Мышечная слабость
• Депрессия
• Снижение либido
• Парестезии
• Карпальный туннельный синдром
• Гипертония
• Апноэ во сне
• Сахарный диабет/нарушенная гликемия натощак
• Периферическая нейропатия
• Артроз

Соматотропинома составляет 14% от всех оперируемых опухолей гипофиза, ее распространенность – 5–10 случаев на 1 млн населения.

Клиническая картина. Разнообразие клинических симптомов и развивающихся осложнений данного заболевания обусловлено как непосредственным анаболическим эффектом гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) на мышечную, хрящевую, костную ткань, так и воздействием на различные обменные процессы (стимуляция липолиза, контриинсулярные эффекты, проявляющиеся в замедлении периферической утилизации глюкозы, активизации ее печеночной продукции и др.).

Классические симптомы акромегалии – выступающие лобные бугры, грубые черты лица, широкая переносица, толстые губы, выступающая нижняя челюсть с увеличенными межзубными промежутками, крупные кисти и стопы.

К признакам сдавления смежных анатомических структур соматотропином относятся головная боль, сужение полей зрения (из-за сдавления зрительного нерва) и поражение черепно-мозговых нервов, проходящих внутри пещеристого синуса.

Больные акромегалией часто жалуются на головную боль и утомляемость. Около 30% страдают артериальной гипертензией, вероятно, обусловленной увеличением объема плазмы и структурными изменениями сосудов. Существует и особая форма поражения сердца – акромегалическая кардиомиопатия. У молодых недавно заболевших лиц систолическая функция левого желудочка обычно не изменена, хотя его масса может быть увеличена, а систолическая функция при физической нагрузке – снижена. Чаще всего при акромегалии страдает диастолическая функция левого желудочка. Выраженность кардиомиопатии коррелирует с длительностью болезни. В отсутствие лечения со временем возникает сердечная недостаточность.

Часто встречающиеся при акромегалии артериальная гипертензия и сахарный диабет способствуют прогрессированию ишемической болезни сердца. Почти постоянный симптом акромегалии – апноэ во сне (их выявляют почти у 90% больных с храпом) (табл. 1).

Еще одно распространенное проявление акромегалии – потливость. Разрастание синовиальных оболочек и суставных хрящей приводит к артропатии, которая вызывает дегенеративные изменения суставов (в первую очередь опорных). Сдавление срединного нерва приводит к синдрому запястного канала (встречается у 20% больных).

Считается, что при акромегалии повышен риск развития многих опухолей, прежде всего рака толстой кишки. До 30% больных страдают полипозом толстой кишки (предраковое заболевание).

Диагностика. Диагностика акромегалии основана на клинических и лабораторных данных. Характерные изменения внешности, особенно увеличение кистей и стоп, можно заметить даже при незначительном повышении уровня СТГ. Тем не менее болезнь часто остается нераспознанной: диагноз устанавливают в среднем только через 9 лет после появления первых симптомов.

Лабораторная диагностика. Секреция СТГ при акромегалии имеет пульсирующий характер с колебаниями показателей от 5–10

до 50–80 нг/мл в течение 20–40 мин. Многократные измерения СТГ показали, что у здоровых лиц также отмечаются подобные пульсации, в частности базальные уровни СТГ колеблются от 0,2 до 20–40 нг/мл (5–10 импульсов в день). С другой стороны, нередко можно видеть пациентов с клиническими признаками активной акромегалии, у которых в случайно взятой пробе крови уровень СТГ будет меньше 1,5 нг/мл.

К факторам, ложно повышающим уровень СТГ натощак, относятся боль, стресс, сахарный диабет 1 типа, хронические заболевания почек, недоедание, длительное голодание.

В настоящее время золотым стандартом в диагностике акромегалии является оральный глюкозотолерантный тест (ОГTT). При проведении теста забор крови проводится натощак, а также каждые 30 мин в течение 2–3 ч после приема 75 г глюкозы. В норме прием глюкозы вызывает снижение уровня СТГ вплоть до минимально определяемых у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией.

При оценке результатов ОГTT рекомендуют учитывать такие параметры, как пол, возраст, индекс массы тела, соотношение окружности талии к окружности бедра. Базальный и минимальный уровень СТГ достоверно выше у женщин, чем у мужчин. Выявлена отрицательная корреляция возраста, ИМТ и соотношения окружности талии к окружности бедра с базальным и минимальным уровнем СТГ. Кроме того, показано, что на результаты ОГTT оказывают влияние половые стероиды, и для правильной интерпретации данных у женщин тест предпочтительно проводить в ранней фолликуловой фазе.

При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если отсутствует снижение гормона роста ниже 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Такая реакция отмечается у большинства больных. Однако до 41% лиц с данным заболеванием имеют парадоксальный подъем уровня СТГ в ответ на гипергликемию. Данный феномен объясняется повышенной экспрессией GIP-рецептора в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза.

Проблема возникает также, когда тест проводится у больных с минимально выраженным клиническими признаками акромегалии, базальным уровнем СТГ от 1 до 3 нг/мл. В настоящее время созданы новые «суперчувствительные» методики, в частности иммунолюминометрический и флюориметрический методы с чувствительностью до 0,005 нг/мл, позволяющие поставить диагноз в случае так называемой мягкой акромегалии.

Показано, что применение ранее широко используемого теста с тиролиберином (внутривенно 500 мкг) не несет дополнительной информации в диагностике акромегалии. Тест с соматолиберином (внутривенно 100 мкг) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина. До недавнего времени в качестве «интегратора» секреции СТГ предлагалось использовать значение содержания в крови ИФР-1-связывающего белка-3, выработка которого индуцируется одновременно гормоном роста и ИФР-1. Определение уровня данного белка рекомендуется проводить в пограничных случаях, когда имеется сочетание положительного ОГTT в отношении подавления СТГ с минимально повышенным уровнем ИФР-1.



М.Л. Кирилюк

В настоящее время установлено, что единственным показанием определения в сыворотке крови уровня соматолиберина является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При данном заболевании уровни соматолиберина превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипotalамическую гиперпродукцию соматолиберина, его уровень составляет менее 50 пг/мл. В литературе на 2010 год представлено только 50 случаев акромегалии, обусловленной эктопической продукцией соматолиберина.

Наилучшим диагностическим маркером, подтверждающим хроническую гиперпродукцию СТГ, является уровень ИФР-1 в плазме крови. Такое утверждение основывается на ряде факторов: ИФР-1 в конечном итоге ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии; уровень ИФР-1 отражает средний уровень СТГ за предшествующий день; ИФР-1 в отличие от СТГ не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени благодаря длительному периоду полужизни, и даже незначительно повышенный уровень СТГ сопровождается высоким уровнем ИФР-1.

Таким образом, в отличие от СТГ однократное определение уровня ИФР-1 может реально использоваться для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ. Для правильной интерпретации получаемых результатов уровня ИФР-1 необходимо помнить ряд положений: уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Изменение уровня ИФР-1 (вплоть до нормального значения, соответствующего данному полу и возрасту) возникает при расстройстве или недостаточности питания любого происхождения, голодании, тяжелых заболеваниях печени и почек. Установлено также, что применение оральных (но не трансдермальных) эстрогенов снижает уровень ИФР-1, поэтому рекомендуется с осторожностью интерпретировать результаты определения уровней ИФР-1 у женщин, получающих заместительную гормональную терапию. Установлено также, что наличие у пациента хронического заболевания кишечника, нервной анорексии, гипотиреоза, а также декомпенсации сахарного диабета 1 типа может изменять продукцию ИФР-1.

В связи с нередким расхождением результатов уровней СТГ и ИФР-1 между лабораториями различных исследовательских центров из-за использования разных методик определения содержания данных гормонов, что затрудняет интерпретацию получаемых результатов, Консенсусом 2010 года введен ряд строгих рекомендаций. В частности, для улучшения

Продолжение на стр. 52.

М.Л. Кирилюк, д.мед.н., професор, заведуюший отделом нейроэндокринологии и общей эндокринологии Украинского НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению акромегалии

Продолжение. Начало на стр. 51.

интерпретации показателей СТГ считается необходимым использование международного стандарта ВОЗ (WHO IS98/574) с единицами измерения мкг/л. Консенсусом принято, что исследование уровня общего ИФР-1 является достаточным для отражения состояния секреции СТГ как с целью диагностики данного заболевания, так и мониторинга после проведения различных видов терапии.

Определение уровня свободного ИФР-1 или связывающих его белков, в частности ИРФ-1-связывающего белка-3, грелина, не несут дополнительной клинической информации.

Оценка эффективности лечения и критерии ремиссии. Несмотря на то что уровни СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют между собой, у больных в активной стадии заболевания и здоровых индивидуумов существуют доказательства, указывающие на высокую частоту расхождения (до 30%) между данными показателями у лиц, подвергнутых различным видам лечения. Причем чаще всего регистрируется сочетание нормальных показателей СТГ и повышенных уровней ИФР-1. Предположительно, выявляемые расхождения могут быть результатом недостаточного количества определений показателя СТГ, которые не отражают суточную секрецию гормона, различий в периоде полужизни гормонов, пульсирующем характере секреции, а также из-за отсутствия стандартизации методик.

С введением в лабораторную практику ультрачувствительных методов диагностики **критерии ремиссии** становятся еще более строгими в отношении показателей СТГ. Принято решение считать, что заболевание контролируемо, если базальный или случайный уровень СТГ составляет менее 1 нг/мл, а минимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ – менее 0,4 нг/мл и показатель ИФР-1 соответствует норме (табл. 2).

Инструментальная диагностика. Поскольку главной причиной акромегалии (более 95%) является возникновение СТГ-продуцирующей аденоны гипофиза (соматотропиномы), основным в инструментальной диагностике данного заболевания является применение современных методов ее визуализации. В настоящее время разработан оптимальный метод визуализации аденоны гипофиза, которым является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Отсутствие лучевой нагрузки и возможность применения данного метода многократно особенно ценно для динамического наблюдения за опухолями гипофиза на фоне проводимого лечения. Дополнительное использование количественных МРТ-параметров позволяет проводить четкую дифференциацию между пролиферативными процессами в гипофизе и кистозными изменениями, надежно доказать «пустое» турецкое седло. По некоторым данным, в случае соматотропином преобладают макроаденоны (80%) с экстраселлярным распространением (72%), преимущественно латероселлярным (73%). Данный тип распространения аденона за пределы турецкого седла является наиболее сложным с позиций радикального удаления опухоли. Микроаденоны в по-давляющем большинстве случаев (80%)

локализуются в латеральных отделах аденогипофиза.

Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних каменистых синусов, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденоны ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. В этом случае, как правило, исследование сочетают с внутривенным введением соматолиберина.

Современные методы лечения акромегалии

Хирургическое лечение. Первая операция по поводу акромегалии была проведена F. Paul в 1892 году в Г. Ливерпуле путем краниотомии через височную область. В 1908 году J. Hochenegg впервые осуществил операцию транссфеноидальным доступом, и в начале 1970-х годов G. Guiot и J. Hardy утвердили транссфеноидальный доступ как основной при оперативных вмешательствах на гипофизе.

Показания. В настоящее время транссфеноидальная аденоэктомия по-прежнему является методом выбора в лечении акромегалии. Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения данного заболевания. Главным из них является быстрота наступления эффекта. В случае успешной (радикальной) операции уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа СТГ на введение глюкозы, а в период от нескольких недель до 2-3 месяцев – нормализация уровня ИФР-1. Аденоэктомия позволяет ликвидировать так называемые масс-эффекты, развившиеся у пациента вследствие давления опухолевой массы: зрительные, различные неврологические нарушения, головные боли, нередко являющиеся ведущей жалобой. Более того, оперативное вмешательство оптимизирует (усиливает) эффект последующей дополнительной терапии, в частности аналогами соматостатина, назначаемой в случае неполного удаления опухоли в силу ее значительных размеров и/или особенностей расположения.

Эффективность. Одним из главных факторов, определяющих исход оперативного вмешательства, является размер и характер распространения аденоны. Так, наличие у пациента опухоли эндоселлярной локализации позволяет достичь ремиссии в 78-88% случаев (в основном при удалении эндоселлярных микроаденона), при этом в случае экстраселлярных аденона, особенно гигантских, этот шанс практически сводится к нулю. К сожалению, большинство больных акромегалией в связи с поздним выявлением заболевания к моменту постановки диагноза имеют макроаденоны (до 88%) с частотой экстраселлярного распространения до 83%. Прогностически наименее благоприятными являются смешанные СТГ/пролактин-секретирующие макроаденоны гипофиза с латероселлярным ростом и высокой пролиферативной активностью.

По данным разных исследователей, частота истинного рецидива акромегалии колеблется от 0 до 8,4% с максимальным сроком возникновения от момента первой операции 10 лет. Нередко так называемый ранний рецидив акромегалии может быть

обусловлен развитием «ребаунд-эффекта» после отмены предоперационной терапии длительно действующими аналогами соматостатина, особенно если данный вид лечения проводился длительное время.

Установлено, что частота рецидива минимальна, если хотя бы 1 раз в послеоперационном периоде выявлено снижение СТГ ниже 2 нг/мл в ходе ОГТТ. Считается, что другим надежным фактором, препятствующим рецидиву, является послеоперационная лучевая терапия. Значительно влияет на исход оперативного вмешательства техническая нейрохирургическая оснащенность (эндоскопический контроль, нейронавигация, интраоперационный гормональный анализ и МРТ-контроль), позволяющая увеличить процент послеоперационной ремиссии, а также человеческий фактор (опытный нейрохирург).

Проблема ведения больных после первичной неудачной аденоэктомии является полностью нерешенной. Повторная операция может быть успешной (радикальной), если отсутствуют признаки инвазии опухоли, что подтверждается результатами интраоперационного и последующего гистологического исследования, а также при исходном уровне СТГ не более 40 мкг/л. Частота ремиссии после повторного хирургического вмешательства составляет от 21,3 до 75% случаев без развития серьезных хирургических осложнений и значительных нарушений тропных функций гипофиза.

К сожалению, несмотря на совершенствование нейрохирургической техники, не менее 50% пациентов после проведенного нейрохирургического вмешательства требуется дополнительная терапия (медиаментозная и/или лучевая).

Лучевая терапия акромегалии. Лечение акромегалии предполагает не только достижение гормонального контроля, но и контроль за опухолевой массой, поэтому в случае сохранения остаточной аденоцитатной ткани одним из способов такого контроля является проведение лучевой терапии.

В период развития клинической радиологии было определено 2 основных направления в лечении адено гипофиза: послеоперационная лучевая терапия, предложенная Gushing для профилактики рецидивов и продолжающегося роста не-радикально оперированных опухолей, и самостоятельное радикальное лучевое лечение начала XX века, разработанное Beclere и Gramegna, проводимое с целью уменьшения гормональной активности адено гипофиза, прекращения их роста и резорбции опухолевой ткани: впервые французский радиолог Gramegna в 1909 году применил источник рентгеновского излучения для лечения больного акромегалией методом «освещения через рот».

Показания к проведению лучевой терапии весьма ограничены. Лучевая терапия как первый метод лечения применяется только при невозможности проведения аденоэктомии из-за отсутствия специализированной нейрохирургической службы либо при категорическом отказе больного. Как дополнительный метод – при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы, височные доли; в случае неполного удаления аденоны, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий показатель клеточной пролиферации, адено карцинома) с целью подавления дальнейшей клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ. Лучевая терапия показана также пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данных видов лечения и/или в случае отказа больного от других методов лечения.

Традиционная дистанционная гамма-терапия как самостоятельный метод лечения акромегалии практически не имеет своих приверженцев, но активно используется как дополнение к хирургическому лечению. Облучение проводится в фракционированных дозах, не превышающих 1,75 Грэй/сессия (общая доза 45-50 Грэй за 30 сессий), статическим либо ротационным методом. Анализ эффективности дистанционной гамма-терапии на когортах пациентов от 45 до 411 человек с длительностью катамнеза (медиана) от 6,7 до 15 лет показал, что достижение ремиссии заболевания происходит у 30-50% больных в сроки 5-10 лет от момента лучевой терапии и у 75% – через 15 лет после облучения.

Кроме отдаленности во времени лечебного эффекта данный вид терапии обладает и другими значимыми недостатками. К ним относятся возможность повреждения окружающих тканей мозга, поражения зрительных нервов и развитие пангиопитуитаризма. Степень гипопитуитаризма положительно коррелирует с длительностью постлучевого периода: через 2-5 лет данное осложнение регистрируется у 10-29% больных, через 10 лет у 50-54% пациентов возникают новые проявления гипопитуитаризма, требующие применения заместительной гормональной терапии, а после 15 лет с момента облучения данное осложнение имеют до 60% лиц.

Помимо указанных осложнений возникает поражение сосудов головного мозга, что в 2-4 раза увеличивает риск инсульта, в 2 раза ограничивающего продолжительность жизни. Этот эффект сохраняется независимо от уровней СТГ и ИРФ-1, размера опухоли, распространения ее за пределы турецкого седла или наличия гипопитуитаризма.

Есть предположения, что лучевая терапия может приводить к нейропсихологическим изменениям, нарушению когнитивных функций центральной нервной системы: снижению памяти, депрессии, вербальной функции.

В настоящее время для минимизации воздействия на окружающие здоровые ткани при проведении лучевой терапии и уменьшения побочных эффектов предпочтение отдается узкофокусированным методам (стереотаксическая радиотерапия, протонтерапия, гамма- и кибер-нож).

В ряде центров проводится мегавольтовое облучение (стереотаксическая радиотерапия) с использованием линейного ускорителя. Используются несколько полей облучения с целью максимальной концентрации дозы в области гипофиза и минимальной – в окружающих тканях. Обычная доза облучения составляет 45-50 Грэй в виде 25 фракционных доз; ежедневная доза – 1,8 Грэй в течение 5 дней в неделю на протяжении 5 нед.

Однократная фракционная радиохирургия может быть проведена как с помощью линейного ускорителя, так и гамма-ножа. При проведении облучения с помощью гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60 (^{60}Co), на узком поле.

Результаты применения техники линейного ускорения (стереотаксической фракционной радиотерапии) сходны с таковыми в случае дистанционной гамма-терапии. Так, по данным ряда исследований, в сроки наблюдения от 1,5 до 5,5 года в группах от 7 до 96 человек (всего 904) ремиссия наступает у 10-60% больных. Использование гамма-ножа позволяет достичь ремиссии акромегалии у 17-67% лиц в сроки от 2 до 5 лет, что показано при катамнестическом наблюдении в целом в группе из 631 человека. Таким образом, несмотря на усовершенствование техники лучевой терапии, значимого повышения эффективности данного вида лечения не отмечено. Правда, при использовании техники гамма-ножа частота осложнений уменьшается до 0,001%.

Протонтерапия проводится многопольно-ноконвергентным методом с 15-25 полей в левой височной области способом «напролет» в дозе 50-80 Грэй, как правило,

Таблица 2. Исходы лечения акромегалии (A. Giustina et al., 2010)

Результат	Критерии	Тактика
Активная акромегалия	Случайный СТГ >1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ >0,4 мкг/л Повышение ИФР-1 Клинические признаки активности присутствуют	МРТ периодически Наблюдение и активное лечение осложнений Лечить акромегалию активно или менять лечение
Контролируемое заболевание	Случайный СТГ <1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ <0,4 мкг/л Нормальный ИФР-1, сведенный по полу и возрасту	МРТ каждые 2-3 года Не менять назначенное лечение Рассмотреть возможность снижения дозы аналогов соматостатина

в один сеанс. При сроках наблюдения до 20 лет клиническое улучшение с положительной динамикой гормональных показателей отмечено у 46% больных, ремиссия заболевания — у 44%. Медленное развитие ремиссии обусловлено постепенным супрессивным воздействием пучка протонов на секрецию СТГ и ИФР-1.

Согласно данным, полученным в радиационной лаборатории имени Э.О. Лоуренса в г. Беркли, после облучения гипофиза методом протонотерапии с «остановкой» пучка в «мишени» (суммарная доза 100-120 Грэй) ремиссия заболевания через 2 года была достигнута у 27,5% пациентов, через 5 лет — у 56%, через 10 лет — у 75% и через 20 лет — у 92,5%. При неполном облучении СТГ-продуцирующей аденомы (как правило, при диаметре опухоли более 15 мм) или при инвазивном опухолевом росте в базальные отделы твердой мозговой оболочки эффективность метода резко снижается.

В настоящее время такие виды лучевой терапии, как рентгенотерапия и интраселлярная имплантация радиоактивных изотопов Y⁹⁰ и Au¹⁹⁸, не применяются из-за недостаточной эффективности, с одной стороны, и выраженности побочных эффектов — с другой.

Ввиду отдаленности во времени эффекта лучевой терапии в отношении супрессии СТГ и ИФР-1 необходима комбинация с медикаментозной терапией у чувствительных пациентов. Каждые 6-12 мес показана отмена медикаментозной терапии с исследованием СТГ в ходе ОГТТ и ИФР-1 для определения возможного наступления ремиссии заболевания. Ванные временные моменты также обязательно исследование степени гипопитуитаризма для своевременного назначения или коррекции заместительной гормональной терапии.

Особенностью состояния после проведения лучевой терапии является развитие

постлучевой гиперпролактинемии, частота которой в случае гамма-терапии в 2 раза выше, чем после проведения протонотерапии (соответственно у 52 и 23% больных). Назначение небольших доз агонистов дофамина (2,5-5,0 мг бромокриптина, 0,5-1,5 мг каберголина) приводит к нормализации содержания пролактина.

По данным литературы, в различные сроки от момента лучевой терапии, кроме гиперпролактинемии и гипопитуитаризма, отмечаются следующие побочные эффекты: постлучевой отек области гипофиза, кровоизлияние в гипофиз, височная эпилепсия, зрительные нарушения (парез глазодвигательного нерва, приходящий птоз, частичная или полная атрофия зрительных нервов), постлучевая энцефалопатия.

Медикаментозное лечение акромегалии. Первые попытки применения различных фармакологических средств лечения акромегалии относятся к началу XX века.

Это были препараты йода, мышьяка, стрихнина, кофеина, ртути, а также эстрогены, которые не оказывали желаемого эффекта или уменьшали проявления только клинических симптомов. После того как в 1972 году A. Liuzzi и соавт. было случайно обнаружено парадоксальное подавление секреции СТГ препаратором леводопа, для лечения акромегалии с 1974 года стал применяться дофаминовый агонист бромокриптина. Однако 30-летний клинический опыт показал, что данный препарат способен вызывать нормализацию уровня СТГ менее чем у 20% пациентов и нормализацию уровня ИФР-1 менее чем у 10% больных (с учетом современных критериев ремиссии заболевания). Кроме того, лишь в единичных случаях бромокриптина вызывает незначительное уменьшение размера опухоли гипофиза.

Новый дофаминовый агонист каберголин обладает более длительным периодом действия (до 72 ч) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем бромокриптина. В дозе от 1 до 3,5 мг (в среднем 1,75 мг) в неделю или 0,5 мг ежедневно терапия каберголином вызывает снижение уровня ИФР-1 у 47-67% больных, а его нормализацию — у 28-50%. Максимальный эффект отмечен в случае смешанных аденом гипофиза (СТГ- и пролактин-секретирующих). Ингибирующий эффект каберголина зависит также от степени функциональной активности аденомы, в частности, исходного уровня ИФР-1. Исследования показали, что оптимальный эффект отмечен при исходном уровне ИФР-1 не более 750 нг/мл. В отличие от бромокриптина терапия каберголином вызывает различной степени уменьшение размера аденомы гипофиза в 16-20% случаев, а при наличии смешанной аденомы — до 50% исходного объема опухоли (табл. 1).

В настоящее время в медикаментозном лечении акромегалии препаратами первой линии являются длительно действующие

Продолжение на стр. 54.

Таблица 3. Сравнение различных препаратов для лечения акромегалии (A. Giustina et al., 2010)

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Побочные эффекты	Параметры, за которыми надо следить	Показания
Стимуляторы дофаминовых рецепторов					
Каберголин	1 мг/нед внутрь	4 мг/нед	Тошнота, боль в животе, головная боль	СТГ, ИФР-1	Опухоли, одновременно секрециирующие СТГ и пролактин
Аналоги соматостатина					
Октреотид	50 мкг п/к 3 раза в сутки	200 мкг 3 раза в сутки	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-1, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Октреотид длительного действия	10 мг в/м каждые 4 нед	30 мг каждые 4 нед	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-1, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид	60 мг в/м каждые 2 нед	120 мг 1 раз в неделю	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-1, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид длительного действия	60 мг в/м каждые 4 нед	120 мг каждые 4 нед	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-1, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Блокаторы рецепторов СТГ					
Пегвисомант	10 мг/сут п/к	40 мг/сут	Головная боль, утомляемость, повышение активности печеночных ферментов	Биохимические показатели функции печени ежемесячно в первые 6 мес, затем каждые 6 мес; МРТ ежегодно; только ИФР-1 (но не СТГ)	Высокий уровень ИФР-1, несмотря на лечение аналогами соматостатина

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наш видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеній кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України ХХІ сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс — 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці — 210 грн;
- на 6 місяців — 420 грн;
- на 12 місяців — 840 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2. ЕДРПОУ 38419785, р/р 26000052613636 ФКВ «Приватбанк», Розрахунковий центр м. Києва, МФО 320649,

Свідоцтво платника єдиного податку: Серія А № 612706



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс — 89326

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс — 37635

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

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

Передплатний індекс — 37632

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс — 37639

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати на рік — 300 грн, на півріччя — 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс — 37633

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс — 86683

Періодичність виходу — 3 рази на рік

Вартість передплати на рік — 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс — 49291

Періодичність виходу — 3 рази на рік

Вартість передплати на рік — 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2. ЕДРПОУ 38419785, р/р 26000052613636 ФКВ «Приватбанк», Розрахунковий центр м. Києва, МФО 320649, Свідоцтво платника єдиного податку: Серія А № 612706

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com

М.Л. Кирилюк, д.мед.н., професор, заведуючий отделом нейроэндокринології і обшої эндокринологии Українського НПЦ эндокринной хирургии, трансплантації эндокринних органов и тканей МЗ України, г. Київ

Современные подходы к диагностике и лечению акромегалии

Продолжение. Начало на стр. 51.

аналоги соматостатина. Толчком к их созданию явилось открытие в 1972 году гипоталамического фактора, являющегося 14-аминокислотным циклическим пептидом, подавляющим секрецию гормона роста и названного позднее соматостатином. В 1979 году был осуществлен синтез 8-аминокислотного аналога, названного октреотидом, вошедшего в клиническую практику с 1984 года. Препарат обладал высокой связывающей способностью с соматостатиновыми рецепторами подтипа 2, превышая эффективность природного соматостатина в 45 раз и был способен вызывать нормализацию уровня СТГ и ИФР-1 у 60 и 50% пациентов соответственно, уменьшая размерыadenомы. Создателям данного препарата в 1991 году была присуждена премия Галена, являющаяся аналогом Нобелевской премии в области фармакологии (табл. 3).

Неудобство применения октреотида из-за частых инъекций, а также неудовлетворительные результаты длительных инфузий явились поводом к созданию препарата с более продолжительным действием. В 1993 г. был создан качественно новый препарат под международным некоммерческим названием lanreotide SR (ланреотид), годом позже – octreotide LAR (октреотид).

Ланреотид вводится 2-3 раза в месяц (30 мг внутримышечно – одна инъекция). Терапию октреотидом ЛАР рекомендуется начинать с внутримышечного введения 20 мг с 4-недельными интервалами в течение 3 мес. Последующую коррекцию дозы следует основывать на уровне гормона роста в плазме крови, концентрациях ИФР-1, а также клинических признаках заболевания. Для пациентов, у которых в пределах этого 3-месячного периода клинические симптомы и биохимические параметры (гормон роста, ИФР-1) контролируются не в полной мере, дозу можно повысить до 30 мг каждые 4 нед.

Показано, что терапия ланреотидом и октреотидом ЛАР приводит в 47-81% случаев к полному исчезновению основных клинических симптомов заболевания. Известна способность данных препаратов вызывать нормализацию уровня ИФР-1 в 66-88% случаев.

По мере накопления результатов клинических исследований было показано, что длительная терапия аналогами соматостатина эффективна не только в качестве

дополнительного лечения к неудачному хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии, но является высокоэффективным методом первичной терапии акромегалии. На когортах больных от 91 до 128 человек с длительностью лечения до 5 лет показана возможность достижения сходной ремиссии заболевания как при первичной, так и дополнительной терапии у 57-73 и у 51-79% соответственно.

Одним из значимых свойств аналогов соматостатина является их способность вызывать уменьшение размеров adenомы гипофиза. Установлено, что у 97,8% больных терапия длительнодействующими аналогами соматостатина позволяет контролировать рост опухоли гипофиза с уменьшением ее объема в среднем у 42% больных (в случае первичной терапии данный показатель увеличивается до 52%). Степень уменьшения объема опухоли достигает 85% от исходных показателей.

В начале 2000-х гг. была создана особая форма препарата – Lanreotide Autogel (ланреотид аутожель). В зависимости от чувствительности пациента препарат применяется в дозе 60-120 мг с частотой введения 1 раз в 28-56 дней.

К сожалению, не менее 25% больных акромегалией не достигают клинико-гормональной ремиссии акромегалии, несмотря на проведение комбинированной терапии, включая длительнодействующие аналоги соматостатина. С начала 2000 г. в практику лечения акромегалии вошел принципиально новый препарат – пегвисомант, являющийся генно-инженерным аналогом эндогенного гормона роста с 9 мутациями, антагонистом рецепторов гормона роста (исследования ACROSTADY и GPOS). Конформационные изменения, возникающие благодаря данной перестройке, приводят к нарушению связывания молекулы антагониста с рецептором, что, в свою очередь, вызывает нарушение процесса димеризации рецептора и индукции синтеза и секреции ИФР-1. Это позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне.

Одним из самых важных эффектов пегвисоманта является его способность к коррекции различных метаболических нарушений, которые всегда имеются у больных акромегалией и являются основной причиной их инвалидизации и повышенной смертности. Длительная терапия пегвисомантом вызывает значительное снижение уровня глюкозы натощак и улучшает толерантность к глюкозе. Более того, лечение данным препаратом улучшает периферическую и печеночную чувствительность к инсулину. Препарат приводит к ликвидации гиперинсулинемии и снижению инсулинерезистентности, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вызывает достоверное уменьшение толщины комплекса intima-media сонных артерий, что также снижает кардиоваскулярный риск, приводит к значительному регрессу проявлений акромегалической кардиомиопатии, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Терапия данным препаратом уже через 2 недели от момента его введения приводит к значительному регрессу клинических симптомов, снижению уровня ИФР-1 на 75% от исходного, через 3 месяца – к нормализации данного показателя у 82% больных, а через 12 месяцев – до 97% пациентов при коррекции дозы препарата в процессе лечения. Дозы препарата составляют 10-40 мг в день подкожно или 40 мг внутримышечно 2 раза в неделю. Монотерапия пегвисомантом так же эффективна и безопасна, как и в комбинации с октреотидом ЛАР.

Относительно недавно создан препарат, представляющий собой мультилигандный аналог соматостатина, обладающий высокой

связывающей способностью с 4 подтипами соматостатиновых рецепторов: pCC1, 2, 3 и 5 – пасиреотид. Результаты указывают на высокую эффективность препарата в отношении достижения клинико-гормонального контроля, а также уменьшения объема опухоли гипофиза при применении препарата в дозе 200-600 мкг подкожно 2 раза в день. Создана и его пролонгированная форма – пасиреотид ЛАР с частотой введения 1 раз в 28 дней в дозе 20-60 мг. Максимальный супрессивный эффект препарата в отношении секреции СТГ и ИФР-1 был получен при применении препарата в дозе 60 мг.

Факт одновременной экспрессии в соматотропинах различных подтипов соматостатиновых и D₂-дофаминовых рецепторов послужил поводом к созданию молекул-«химер», содержащих одновременно аналог соматостатина и агонист дофамина и получивших название «допостатини». В настоящее время проводятся клинические испытания: показана способность препарата вызывать длительное снижение уровня пролактина и ИРФ-1, но не СТГ при повторных его введениях.

В случае неоперабельных соматотропином, резистентных к терапии аналогами соматостатина, предлагается, пока в клинических испытаниях, применение препарата, представляющего собой комбинацию длительно действующего аналога соматостатина и радиоактивного изотопа Y⁹⁰, а также, пока в эксперименте, антипролиферативного препарата эверолимуса, являющегося производным рапамицина.

Осложнения и коморбидные состояния (табл. 4). Респираторные заболевания. При успешном лечении объем мягких тканей верхних дыхательных путей уменьшается, и апноэ во сне могут исчезнуть. Однако во многих случаях апноэ во сне обусловлены не только обструкцией дыхательных путей, но и нарушением нервной импульсации. Для выявления апноэ во сне сначала проводят пульсоксиметрию во время ночного сна; если она выявляет нарушения, необходима сомнография. Из-за обструкции дыхательных путей при акромегалии повышается распространенность легочных инфекций и смертность от респираторных заболеваний. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости при акромегалии показаны ежегодная вакцинация против гриппа, а также однократное введение пневмококковой вакцины (сревакцинацией в возрасте старше 65 лет, если после первой вакцинации прошло больше 5 лет). Курящим больным нужно настойчиво рекомендовать отказаться от курения.

Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. При гипертрофии левого желудочка, систолической или диастолической дисфункции, аритмиях, нарушениях проводимости, приобретенных пороках сердца и ишемической болезни сердца проводят обычное лечение. Необходимость проведения нагрузочных проб и эхокардиографии всем больным акромегалией не подтверждена. При снижении уровня СТГ размеры левого желудочка и его функция могут восстановиться. Состояние больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом также может улучшиться после снижения уровней СТГ и ИФР-1. При артериальной гипертензии, сахарном диабете и гиперлипопротеидемии назначают соответствующие диету и медикаментозную терапию.

Онкологические заболевания. В большинстве случаев рак толстой кишки развивается из adenomatозных полипов; озлокачествление обычно занимает 5-10 лет. Хотя повышение риска доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки у больных акромегалией не показано, смертность от рака толстой кишки среди этих больных повышена. Поэтому при выявлении акромегалии следует сразу

проводить колоноскопию для исключения новообразований толстой кишки, а затем следовать Национальным рекомендациям с учетом рекомендаций Американского общества по борьбе с раком, разработанным для больных из группы высокого риска: если нет новообразований, колоноскопию проводят каждые 5 лет, если они выявлены, исследование проводят чаще (с учетом числа новообразований, их размера и гистологической картины).

Выявление других злокачественных опухолей осуществляют согласно текущим рекомендациям, принятым национальными организациями. Если больной акромегалией получает лечение, сопряженное с возможным риском онкологических заболеваний (например, заместительную гормональную терапию, увеличивающую риск рака молочной железы, препараты тестостерона, увеличивающие риск прогрессии рака предстательной железы, лучевую терапию, увеличивающую риск опухолей головного мозга), в схему обследования нужно внести соответствующие изменения.

Прогноз. В связи с развитием многообразных осложнений акромегалия сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смерти по отношению к общей популяции. Частота смертности больных акромегалией превышает в 4-5 раз таковую в контрольной популяции. Приблизительно 50% нелеченых больных умирают в возрасте до 50 лет.

К предикторам смертности относят время от момента возникновения заболевания до постановки диагноза, возраст пациента, наличие у больного артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также уровень СТГ в поздние сроки после проведенного лечения.

Факторами, влияющими на снижение частоты смертности при акромегалии, являются уровни СТГ и ИФР-1. Подтверждено, что частота смертности при акромегалии возвращается к показателю в общей популяции при достижении полного контроля показателей СТГ и ИФР-1.

Література

1. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications / S. Melmed, F.F. Casanueva, A. Klibanski et al. // Pituitary. – 2013. – Sep. 16 (3). – P. 294-302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
2. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly / A. Giustina, P. Chanson, M.D. Bronstein, A. Klibanski et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – 95 (7). – P. 3141-3148.
3. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly / A. Giustina, P. Chanson, D. Kleinberg et al. // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – Apr. 10 (4). – P. 243-8. doi: 10.1038/nrendo.2014.21. Epub 2014 Feb 25.
4. AACE. Medical guidelines for clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly / AACE Acromegaly Guidelines Task Force, Chairman David M. Cook // Endocr Pract. – 2004. – Vol. 10, № 3 (May/June). – P. 214-225.
5. Consensus statement: medical management of acromegaly / S. Melmed, F. Casanueva, F. Cavagnini et al. // European Journal of Endocrinology. – 2005. – 153. – P. 737-740.
6. Ee Mun Lim, Pullar P. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus Conference of the growth hormone research society and the pituitary society // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – 89. – P. 3099-3102.
7. Дедов И.И., Вакс В.В. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейро-эндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 5. – С. 42-48.
8. Кирилюк М.Л. Аденомы гипофиза / В кн.: 100 избранных лекций по эндокринологии // Под. ред. Ю.И. Карапетченко, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна, И.М. Ильиной. – Харьков: «С.А.М.», – 2009. – С. 816-830.
9. Кирилюк М.Л., Коновалов С.В. Акромегалия. Случай из практики // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 282-284.
10. Лучевая терапия в лечении адено гипофиза / Е.И. Марова, Л.В. Бельченко, О.В. Манченко, Л.Е. Кирпатовская // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 43-48.
11. Молитсовская Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении // Проблемы эндокринологии. – 2011. – 1. – С. 46-59.
12. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, Е.П. Битлер и др. // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 33-40.
13. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных адено гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией / Л.И. Астафьева, Е.И. Марова, Б.А. Кадашев, А.Г. Коршунов // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 30-33.
14. Черебилло В.Ю. Транссфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении адено гипофиза // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 5 (17). – С. 103-112.
15. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. – СПб.: ЭЛБИ СПб. – 2001. – 239 с.



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» – СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

[synevolab](#)

Сіофор®

МЕТФОРМИНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМИН... – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

■ Зменшує продукцію глюкози печінкою²

■ Спovільнює всмоктування глюкози в кишечнику²

■ Покращує утилізацію глюкози тканинами²

■ Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліциридів²

■ Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Протидiabetичнi засоби i пероральнi гiоглiкемiзуючi препарати. Код ATC A10B A02.

Метформін належить до групи бігуанідів, що мають антиглікемічну властивість та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після їди. Препарат не стимулює вироблення інсуліну, тому не викликає гіперглікемію. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами: скорочення продукції глюкози у печінці за рахунок притримання глюконеогенезу та глікогенолізу; підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації; сповільнення всмоктування глюкози у кишечнику. Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на сьогоднішній день видів транспортерів глюкози. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільноти та тригліциридів.

Показання для препаратів Siofor® 500 та Siofor® 850

Лікування цукрового дiабету II типу у дорослих та дiтей вiком старше 10 рокiв, особливо при наявностi надiлишкової маси тiла, при неeфективностi дiетотерапiї та фiзичного навантаження.

Для дiтей вiком старше 10 рокiв Siofor® 500 або Siofor® 850 можна застосовувати у якостi монотерапiї або у комбiнацiї з інсулiном.

Показання для препарату Siofor® 1000

Цукровий дiабет II типу (iнсулiннезалежний) при неeфективностi дiетотерапiї та фiзичного навантаження, особливо у хворих, якi страждають на ожирiннi:

– як монотерапiя або комбiнована терапiя сумiсно з iншими пероральнiми протидiabetичними засобами, або сумiсно з iнсулiном для лiкування дорослих;

– як монотерапiя або комбiнована терапiя з iнсулiном для лiкування дiтей вiком старше 10 рокiв.

Протипоказання. Пiдвищена чутливiсть до дiючої речовини або до будь-якої допомiжної речовини. Дiabetичний кетоацiодоз, дiabetична прекома та дiabetична кома. Ниркова недостатнiсть або ниркова дисfункцiя (клiренс креатiнинu < 60 мl/хв). Гострi стани, що здатнi негативно впливати на функцiю нирок, наприклад, дiегiдратацiя, тяжкi iнфекцiйнi захворювання, шок. Внутрiшньосудинне введення iодiмiнiх контрастних речовин. Гострi або хронiчнi захворювання, що здатнi спричинити гiпоксiю тканин, наприклад, серцева або дихальна недостатнiсть, нещодавно перенесений iнфаркт мiокарда, шок. Пропасnицi, стани гiпоксii (сепсис, нирковi iнфекцiї, бронхолегеневi захворювання). Великi хiрургiчнi втручання. Порушення функцiї печiнki, гостра алкогольна iнтоксикацiя, алкоголiзм. Вагiтнiсть та перiод годування груддю. Лактоaцидоз, у тому числi в анамiнезi. Дiетичний вiк до 10 рокiв. Дотримання гiпокалорiйної дiетi (менш нiж 1000 кал/добу).

Побiннi реакцiї. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, бловання, дiарея, бiль у животi, втрата апетиту, металевий присмак у ротi, метеоризm. Цi явища найчастiше виникають на початку лiкування та у бiльшостi випадкiв минають самовiльно. З метою iх профiлактики дозу метформiну слiд розподiляти на 2-3 прийоми i застосовувати пiд час або пiсля їди. Повiльне збiльшення дози покращує переносимiсть препарату з боку травного тракту.

Виробник. Кiнцевe пакування, контроль та випуск серiй: БЕРЛiН-ХЕMi АГ. Miсcезнаходження. Глiнiкeр Beг 125, 12489 Berlin, Нiмеччина.

За детальную iнформацiю звертайтесь до iнструкцiй для медичного застосування, затверджених наказами МОЗ України №1061 вiд 03.12.10 зi змiнами вiд 17.10.14 №730 та №1015 вiд 22.11.10 зi змiнами вiд 20.11.14 №873.

Р. П. № UA/3734/01/01 вiд 22.11.10 № 1015, Р. П. № UA/3734/01/03 вiд 03.12.10 № 1061, Р. П. № UA/3734/01/02 вiд 03.12.10 № 1061

1. Adaptовано з: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care , January 2015, Vol. 38 no., S140-S149.
2. Інструкцiя для медичного застосування препарату.

Інформацiя про рецептурний лiкарський засiб. Інформацiя для використання у професiйнiй дiяльностi медичними та фармацевтичними працiвниками.

UA_Siof_01_2015_V1_Print. Дата затвердження до друку: 24.02.2015.

Представництво виробникiв в Українi – Представництво «Берлiн-Хемi/А.Менарiнi Україна ГмбХ»
Адреса: м.Кiїв, вул. Березнякiвська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI