

№ 1 / 2022 ЕНДОPractice

Освітньо-практичний журнал

- Стандарти медичної допомоги при діабеті ADA (2022): що нового?
- Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ЦД: сучасний підхід
- Чи може інтервальне голодування застосовуватися у лікуванні ЦД?



Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

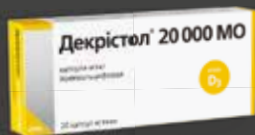
Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254 39 36

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Засновники: Асоціація ендокринологів України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології/EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.Д. Тронько
(академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Ю.Б. Бельчіна (м. Київ)
Ю.В. Булдигіна (м. Київ)
Н.М. Жердьова (м. Київ)
А.М. Кваченюк (м. Київ)
О.П. Кіхтяк (м. Львів)
І.М. Кондрацька (м. Київ)
Л.А. Луценко (м. Київ)

В.А. Лучицький (м. Київ)
Л.А. Міщенко (м. Київ)
В.Л. Орленко (м. Київ)
М.М. Орос (м. Ужгород)
В.В. Попова (м. Київ)
Л.К. Соколова (м. Київ)
Н.А. Спринчук (м. Київ)
А.М. Урбанович (м. Львів)

ДИЗАЙН:

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Аванпост». 3, вул. Сурикова, корп. 3, м. Київ, 03035, Україна

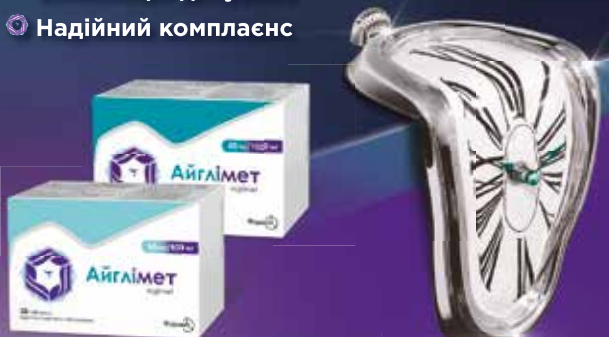
Підписано до друку 15.02.2022 р. Наклад 200 прим.

Виходить 6 разів на рік

Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний компласнс



Айгліп®

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β-клітин⁴

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ
Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу, дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монотерапевту у максимально переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів, у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини, для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсуліну для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Данілі лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Уважати. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РЛН.** №UA18275/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. №202). **РЛН.** №UA18275/01/01 (наказ МОЗ України від 11 вересня 2020 р. №219). **Виробник.** AT «Фармак» (перевірено та вперше лікування, маркування, випуск серії з продукції in bulk-форми-виробника «Юань Фармаксінтала Продактс Компані ЛПС», Охай).

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®
Склад: діючі речовини: вільдагліптин, 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу. Як монотерапію, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тiazolidinediones, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийомки: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом I типу або діабетичним кетозичним ацидозом. Дослід застосування препарату для лікування пацієнтів з ушкодженнями або токсичними порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННЗ, на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівня ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Уважати.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РЛН.** №UA17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772). **Виробник.** AT «Фармак».

1. Instructions for medical use of the vildagliptin drug product. 2. E-Oaghlidi A, Rehling E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glioblastoma-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/0.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia. 2007; 50: 1148-1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Efficacy of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulfonylurea. Diabetes (Obes Metab). 2008; 10:1047-1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;550(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker J, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

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

УКР/ПРОМ/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

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



У номері:

6 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ. КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ

Інтенсифікація терапії цукрового діабету за допомогою комбінації інсуліну деглюдек/ліраглутиду

9 СВІТ ВІДКРИТТІВ. ЦІКАВО ДІЗНАТИСЯ

День народження інсуліну, або Відкриття, що подарувало світу надію

15 ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ. ВИЗНАЧАЄМО

Лікування цукрового діабету при хронічній хворобі нирок (за рекомендаціями KDIGO, 2020)

20 РЕКОМЕНДАЦІЇ. ДОКАЗОВА ПРАКТИКА

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом: сучасний підхід

28 EndSchool. ОБГОВОРЮЄМО

Ще раз про вітамін D — актуальні запитання та компетентні відповіді

32 ENDOREVIEW. ВАРТО ЗНАТИ

Лікувати гіпотиреоз не завжди легко: коли лікувати субклінічний гіпотиреоз, який цільовий рівень ТТГ у літніх людей і альтернативи монотерапії левотироксином

38 ПРАКТИЧНА ДІЄТОЛОГІЯ. КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ

Чи може інтервальне голодування застосовуватися у лікуванні цукрового діабету?

47 ДОКАЗОВА ПРАКТИКА. ОБГОВОРЮЄМО

Стандарти медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (2022): що нового?

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Оберіть
підтверджені
переваги Віктоза®



Зниження
кардіоваскулярних
ризиків^{1,2}



Суттєве
зниження HbA_{1c}³⁻⁹



Істотне зниження
маси тіла³⁻⁹



Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу
Консенсус ADA/EASD 2018 рекомендує арГПП-1 з доведеною профілактикою серцево-судинних ускладнень¹⁰

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)***

Регістраційне посвідчення № UA12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.

Склад: діюча речовина: liraglutide, 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ, у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання, - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування** для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. **Спосіб введення Віктозу®** не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічались нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. **Лабораторні дослідження.** **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подальше від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим колпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/S Novo Nordisk, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

*Ново Нордіск. **Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією перш ніж застосувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Посилання:

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)
3. Pratey R, Nauck M, Bailey T, et al. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract.* 2013;35(4):397-407.
4. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomised controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1501-1509.
5. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-124.
6. Pratey RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Harmony 7 Study Group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289-297.
7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. LEAD-5 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-5). *Lancet.* 2009;374(9683):39-47.
8. Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349-1357.
9. Pratey RE, Nauck M, Bailey T, et al. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010;375(9724):1447-1456.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701.

ТОВ «Ново Нордіск Україна»: вул. Болсуновська 13-15, IQ Бізнес Центр, 7-й поверх, 01014, Київ, тел.: +38 044 389 4400, www.novonordisk.ua, www.diabet.org.ua



ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ ІНСУЛІНУ ДЕГЛЮДЕК/ЛІРАГЛУТИДУ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрілчук



Досягнення оптимального контролю рівня глюкози у пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є складним. Значна частина цих хворих потребує початку терапії базальним інсуліном, а згодом — інтенсифікації інсулінотерапії.

Хоча рекомендованого рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $<7,0\%$ досягає $<1/3$ пацієнтів, які приймають базальний інсулін, більшість із них продовжує таке неуспішне лікування і надалі (Curtis B., Lage M.J., 2014; Blak B.T. et al., 2012). Зазвичай інтенсифікація лікування у таких випадках проводиться за рахунок подальшого підвищення дози базального інсуліну або додавання однієї чи кількох ін'єкцій прандіального інсуліну. Обидва ці варіанти підвищують ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Крім того, підвищення дози інсуліну може мати обмежену ефективність незалежно від обраного режиму терапії.

Інерція у перекладі з латини — бездіяльність

Одним із бар'єрів на шляху до хорошого контролю глікемії є страх гіпоглікемії, що утримує пацієнтів від оптимізації інсулінотерапії, а лікарів — від встановлення агресивнішої мети лікування. Прихильність пацієнтів до лікування також знижується внаслідок збільшення складності лікування та занепокоєння потенційним збільшенням маси тіла (Kunt T., Snoek F.J., 2009; Peyrot M. et al., 2012; Carver C., 2006). Крім того, лікарі вказують як перешкоду до початку, модифікації та інтенсифікації

інсулінотерапії нестачу досвіду й часу (Cuddihy R.M. et al., 2011). Наведені факти формують феномен так званої терапевтичної інерції, що у цьому випадку характеризується відсутністю інтенсифікації лікування для досягнення цільових показників HbA_{1c} відповідно до поточних рекомендацій (Harris S. et al., 2020).

Для покращення можливостей інтенсифікації терапії запропоновано застосовувати комбінацію базального інсуліну й агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1; Inzucchi S.E. et al., 2015). Як ефективний препарат для введення 1 раз/день, що асоціюється зі зниженням маси тіла та низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, інсулін деглюдек/ліраглутид (ІДегЛіра, Ксалтофай) може сприяти подоланню низки перешкод на шляху до інтенсифікації лікування пацієнтів, які приймають базальний інсулін.

DUAL V: кращий контроль HbA_{1c} менше епізодів гіпоглікемії з ІДегЛіра

У багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні DUAL V ($n=557$) порівнювали відносну ефективність і безпечність оптимізованого й необмеженого титрування доз базального інсуліну гларгін (ІГлар) 1 раз на добу та фіксованої

комбінації базального інсуліну деглюдек (межа дози 50 ОД) та АРГПП-1 ліраглутиду (межа дози 1,8 мг) 1 раз на добу у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу, які лікувалися гларгіном і метформіном.

Через 26 тижнів лікування у групі ІДегЛіра рівень HbA_{1c} стабілізувався на відмітці 6,6%, а у групі ІГлар — 7,1%, тобто зниження концентрації HbA_{1c} становило 1,81 та 1,13% відповідно (рис. 1).

Таким чином, було доведено перевагу ІДегЛіра над ІГлар. Крім того, у групі ІДегЛіра спостерігалось зниження середньої маси тіла на $1,4 \pm 3,5$ кг, натомість у групі ІГлар середня маса тіла зросла на $1,8 \pm 3,6$ кг (рис. 2).

Випадки гіпоглікемії були підтверджені у 28,4% учасників групи ІДегЛіра та у 49,1% — ІГлар (відповідно 2,23 та 5,05 на пацієнто-рік застосування препарату; відношення частот 0,43; 95% ДІ 0,30-0,61; $p < 0,001$). Підтверджені нічні епізоди гіпоглікемії також достовірно рідше виникали у групі ІДегЛіра, ніж ІГлар (6,1 проти 24,4%; 0,22 та 1,23 випадки на пацієнто-рік відповідно; відношення частот 0,17; 95% ДІ 0,10-0,31; $p < 0,001$).

Середній рівень глюкози плазми крові натще та середній показник самостійно вимірюваного

рівня глюкози однаково знизилися в обох групах, однак ІДегЛіра забезпечував швидше зниження останнього. Цільових значень HbA_{1c} ($i < 7,0\%$, $i < 6,5\%$) досягли достовірно більше пацієнтів групи ІДегЛіра, ніж групи ІГлар, при чому це відбулося без збільшення маси тіла та/або розвитку гіпоглікемії.

Опитування пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 дало змогу виявити покращення фізичних можливостей і зменшення больових відчуттів на тлі застосування ІДегЛіра та погіршення фізичних можливостей і посилення болю на тлі використання ІГлар. Опитування за допомогою анкети TRIM-D дало можливість зафіксувати покращення за всіма субдоменами в обох групах, але підвищення оцінки було більш вираженим у групі ІДегЛіра. Цей результат головним чином забезпечувала перевага комбінованого препарату стосовно загального тягаря лікування і складності контролю діабету (Lingvay I. et al., 2016).

Таким чином, лікування препаратом ІДегЛіра є ефективнішим, ніж ІГлар, в аспектах зміни рівня HbA_{1c} , маси тіла, частоти підтверджених епізодів гіпоглікемії. На тлі прийому ІДегЛіра цільового

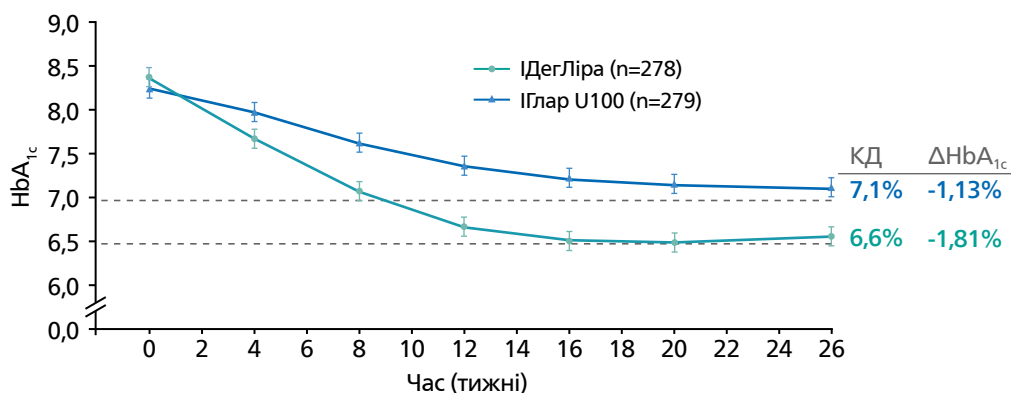


Рис. 1. Динаміка зниження рівня HbA_{1c} на тлі застосування ІГлар та ІДегЛіра у дослідженні DUAL V

Примітки: горизонтальними пунктирними лініями відмічено цільовий рівень HbA_{1c} за ADA/EASD ($< 7,0\%$) та AACE ($\leq 6,5\%$); AACE — Американська асоціація клінічних ендокринологів; ADA — Американська діабетологічна асоціація; EASD — Європейська асоціація з вивчення діабету; КД — кінець дослідження; ІГлар U100 — інсулін гларгін 100 ОД/мл (Lingvay I. et al., 2016).

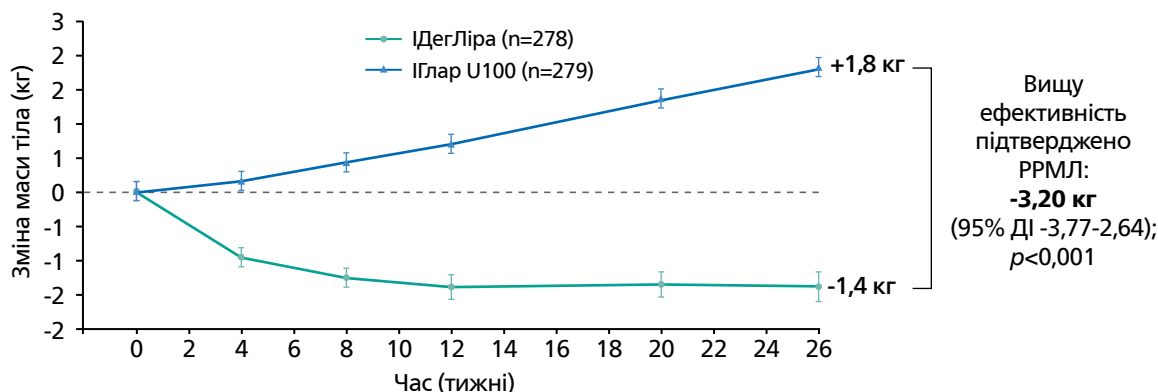


Рис. 2. Динаміка зміни маси тіла у дослідженні DUAL V

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; РРМЛ — розрахована різниця між методами лікування (Lingvay I. et al., 2016).

рівня HbA_{1c} і комбінованих кінцевих точок досягла статистично більша кількість пацієнтів, ніж при застосуванні ІГлар. Наприкінці дослідження середня добова доза інсуліну в групі ІДегЛіра була на 38% нижчою порівняно з групою ІГлар (41 і 66 ОД відповідно). Частота небажаних явищ, у тому числі серйозних, була зіставна в обох групах. Важливо, що ІДегЛіра покращував глікемічний контроль навіть у пацієнтів, які перед залученням у дослідження отримували 40-50 ОД базального інсуліну, незважаючи на зниження дози інсуліну до 16 ОД на початку застосування ІДегЛіра.

Коливання глікемії протягом доби

Мета лікування ЦД включає не лише досягнення цільового рівня HbA_{1c}, а й зменшення коливань глікемії протягом доби. На жаль, навіть у пацієнтів із прийнятним рівнем HbA_{1c} можливі значущі коливання глікемії протягом 24 годин (Chon S. et al., 2013). Результати досліджень свідчать, що високі добові коливання глікемії є незалежним чинником ризику розвитку ускладнень ЦД, у тому числі судинних, та предикторами гіпоглікемії (Nalysnyk L. et al., 2010; Qu Y. et al., 2013; Cavalot F. et al., 2006). У зв'язку з цим, обираючи оптимальний препарат для лікування ЦД, слід обирати засіб, здатний водночас знизити рівень HbA_{1c} та коливання глікемії. A.B. King та співавт. (2017) проаналізували 9-точкові профілі самостійного моніторингу рівня глюкози крові (СМРГК) та дані безперервного моніторингу глюкози пацієнтів досліджень DUAL I та DUAL II і виявили, що порівняно з інсуліном деглюдек та ліраглутидом, призначеними окремо, препарат ІДегЛіра забезпечував підтримку показників СМРГК у цільових межах (3,9-9,0 ммоль/л) у більшій частки учасників. Перевага ІДегЛіра спостерігалась для усіх пре- та постпрандіальних вимірювань, а також для повного профілю 9-разового вимірювання. Дані безперервного моніторингу глюкози продемонстрували, що ІДегЛіра більш виражено зменшує коливання інтерстиційного рівня глюкози та його постпрандіальне підвищення, ніж інсулін деглюдек.

ІДегЛіра (Ксалтофай) у фахових рекомендаціях

Ефективність і безпечність ІДегЛіра у пацієнтів із ЦД 2 типу була добре вивчена у масштабній програмі клінічних досліджень DUAL, у якій цей препарат продемонстрував кращі або не гірші результати, ніж усі препарати порівняння, а також вагому додаткову перевагу нижчого ризику розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла порівняно

з іншими режимами інсулінотерапії (Gough S.C. et al., 2014; Buse J.B. et al., 2014; Linjawi S. et al., 2017; Rodbard H.W. et al., 2017; Billings L.K. et al., 2018; Harris S.B. et al., 2017).

Успіх цієї клінічної програми у численній популяції пацієнтів забезпечив схвалення ІДегЛіра з 2014 р. у 55 країнах світу. У Європі та з лютого 2019 р. у США ІДегЛіра показаний для застосування у дорослих із недостатньо контрольованим ЦД 2 типу з метою покращення глікемічного контролю як додаткова терапія до належного харчування, фізичних навантажень і пероральних протидіабетичних препаратів (Tibaldi J. et al., 2020). У поточних настановах ADA та EASD рекомендовано інтенсифікувати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу до ін'єкційної терапії у випадках, коли пероральні цукрознижувальні препарати не забезпечують досягнення контролю глікемії. У більшості випадків як засіб першої лінії рекомендовано застосовувати АРГПП-1 (ADA, 2020; Davies M.J. et al., 2018). У пацієнтів з рівнем HbA_{1c} >10% чи >2% від індивідуалізованого цільового показника як перший ін'єкційний засіб доцільно використовувати фіксований комбінований препарат на кшталт ІДегЛіра (Davies M.J. et al., 2018).

«Розумний старт»: догляд медичної сестри

При інтенсифікації лікування шляхом підвищення дози базального інсуліну її титрацію необхідно ретельно контролювати. Однак цьому не завжди приділяється достатньо уваги внаслідок високого завантаження лікарів і нерозуміння важливості досягнення цільових показників HbA_{1c} пацієнтами. Таких пацієнтів можна переводити на Ксалтофай, оскільки при цьому час, необхідний для титрації дози та отримання компенсації, скорочується. Досягненню цільових показників допомагає також програма «Розумний старт»: пацієнт має можливість купити свою першу шприц-ручку Ксалтофай ФлексТач за акційною ціною не вище ніж 30 грн 00 коп., отримати набір навчальних матеріалів і зареєструватися у програмі. Після цього спеціально підготовлена медична сестра навчить його усього необхідного: допоможе опанувати користування шприц-ручкою, пояснить, як слід вводити інсулін, навчить контролювати ефективну дозу Ксалтофай і повідомить, у яких випадках слід звертатися до лікаря. Програма «Розумний старт» спрямована на подолання перешкод до інтенсифікації інсулінотерапії та розвантаження лікарів, оскільки більша частина питань вирішується спеціально підготовленими медичними сестрами.

ДЕНЬ НАРОДЖЕННЯ ІНСУЛІНУ, ВІДКРИТТЯ, ЩО ПОДАРУВАЛО СВІТУ НАДІЮ

*У лабіринтах історії відкриття інсуліну блукала
Владислава Зінченко*

Уранці 11 січня 1922 року, коли шибки вікон чудернацькими візерунками вкривала крига, серця батьків канадця Леонарда Томпсона зігрівав вогонь надії. Того дня 14-річний підліток вагою 29 кг — блідий, в'ялий, зі сповільненою мовою, що практично помирав від діабету 1 типу, — став першою людиною у світі, якій здійснили ін'єкцію інсуліну.

Вчені затамували подих у очікуванні наукового прориву, пацієнт і його родина — сподіваючись на дивовижний порятунок... Та хоча протягом доби рівень глюкози в крові юнака, що сягав критичних значень, зменшився на 25%, у місці введення виник абсцес, а показник кетонових тіл залишився високим. Довелося визнати: результати експерименту невтішні.

Проте, зіткнувшись із невдачею, дослідники не зупинилися: біохімік Джеймс Колліп цілодобово працював над очисткою екстракту — й уже за 2 тижні Леонард отримав другу ін'єкцію. Після неї

концентрація глюкози нормалізувалася без жодних (!) токсичних ефектів, самопочуття підлітка суттєво покращилося, він став сильнішим й активнішим.

Уперше в історії діабет 1 типу не став смертним вироком. Як з'ясувалося згодом, інноваційні ліки подарували Леонарду ще 13 років життя.

4 ГЕРОЇ, НЕ РАХУЮЧИ ДІАБЕТУ

Інсулін було відкрито Фредеріком Дж. Бантінгом, Чарльзом Х. Бестом і Джоном Джеймсом Р. Маклеодом в Університеті Торонто 1921 року, а згодом очищено Джеймсом Б. Колліпом.

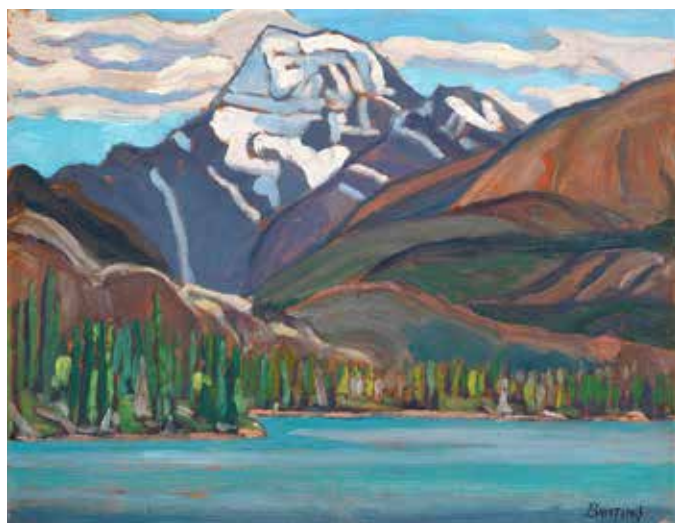
Під цим лаконічним формулюванням увійшло в історію медицини й людства таке революційне відкриття, як інсулін. Воно пов'язане аж із 4 прізвищами дослідників, але провідна роль усе ж належить канадському лікарю Фредеріку Бантінгу.

Вчений з'явився на світ 1891 року. Наймолодший із 5 дітей у родині хлопчик виявляв схильність до живопису, тому після закінчення школи вступив на факультет мистецтва в Коледж Вікторії Університету Торонто, де також вивчав мови. Вже за рік, не підкоривши вершин у царині пензлів і фарб, перейшов на медичний факультет, маючи на меті опанувати спеціальність хірурга-ортопеда.

У 1914 році в плани Фредеріка втрутилася Перша світова війна. Через поганий зір йому двічі відмовили у вступі на військову службу, а термін медичного навчання скоротили на рік. Урешті-решт у 1916 році студенти факультету стали медичними офіцерами канадської армії. Останні



Леонард Томпсон — перший у світі пацієнт, якому зроблено ін'єкцію інсуліну



Пейзажі Фредеріка Бантінга

100 днів війни Фредерік провів на передовій. Якось унаслідок вибуху в його правій руці застряг уламок гранати. Після цього молодий лікар отримав наказ про евакуацію, але попри це залишився на фронті та продовжив надавати допомогу пораненим. Завершення бойових дій Фредерік Бантінг зустрів із нагородою — Військовим хрестом за відвагу — та наміром здобути спеціалізацію в педіатрії.

Мріям молодого лікаря, однак, не судилося стати реальністю. Через відсутність вакансій у державних лікарнях йому довелося відкрити приватну практику, а фінансовий стан покращувати завдяки продажу картин.

Відверто кажучи, полотна із суворими північними пейзажами користувалися не надто високим попитом у місцевих поціновувачів мистецтва. Зовсім скоро брак коштів змусив лікаря поєднати практичну діяльність із викладацькою, а саме з лекціями й хірургічними демонстраціями в Університеті Західного Онтаріо.

Одного разу Бантінга запросили виступити з доповіддю, присвяченою підшлунковій залозі та її ролі в обміні речовин. Тема надзвичайно захопила дослідника: він годинами гортав фоліанти в бібліотеці, проаналізував десятки наукових публікацій, гіпотез... Однієї ночі, прокинувшись у неабиякому азарті, Фредерік занотував теорію з 25 слів, яка згодом стала підґрунтям відкриття інсуліну. У 1920 році

фахівець повернувся в Торонто та продовжив дослідження в галузі діабету.

Варто зауважити, що на той момент медики вже знали про існування острівців підшлункової залози, які продукують інсулін, і їх руйнування у хворих на діабет 1 типу. Здійснювалися спроби отримати інсулін із подрібнених клітин органа, жодна з яких не відзначилася успіхом.

Експерименти потребували обладнання, лабораторій, колективного «мозкового штурму». Із подібним проханням Бантінг звернувся до Джона Маклеода, професора фізіології Університету Торонто. Він став «скрипкою № 2 в інсуліновому квартеті».

У травні 1921 року розпочалася активна стадія випробувань, а до тандему науковців долучився третій фігурант процесу — Чарльз Бест, якому не було рівних у вивченні крові й інтерпретації ефектів інсулінотерапії. Крок за кроком, виконуючи дослід за дослідом на тваринах, долаючи невдачі та зневіру, вчені просувалися далі в розумінні патогенезу діабету. Лише за пів року вдалося досягти першої переконливої перемоги: спочатку в піддослідних собак виділили інсулін, спричинили в них симптоми діабету, а згодом за допомогою 70-денної терапії інсуліном відновили у тварин нормальні показники вуглеводного обміну.

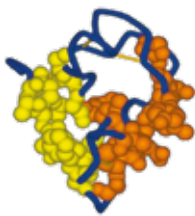
Про відкриття світ дізнався 14 листопада 1921 року.



Фредерік Бантінг (праворуч) і Чарльз Бест (ліворуч) із собакою на даху медичного корпусу Університету Торонто в серпні 1921 року. Бібліотека рідкісних книг Томаса Фішера, Університет Торонто



Фредерік Бантінг



Джон Маклеод



Чарльз Бест



Джон Колліп

Науковці, що відкрили та вдосконалили технологію виділення інсуліну

На завершальному етапі, в грудні 1921 року, команду поповнив біохімік Джон Колліп, місією якого стало очищення екстракту інсуліну для безпечного використання в людей. Інсулін почали отримувати з підшлункової залози великої рогатої худоби. Хвилююча мить застосування інсуліну в Леонарда Томпсона, про якого ми згадували на початку статті, стала кульмінацією тривалої напруженої роботи.

Ефект застосування інсуліну був настільки вражаючим, що Університет Торонто негайно й безоплатно надав фармацевтичним компаніям ліцензію на його виготовлення. У травні 1922 року вдалося налагодити масове виробництво інсуліну. Перші шпальти газет і журналів рясніли сенсаційними заголовками про відкриття століття. Ф. Бантінг отримав від канадського уряду пожиттєву пенсію, статус «видатного громадянина Канади чи Великої Британії», запрошення в Букінгемський палац.

Приголомшливий ефект інсуліну діабетологи порівнювали з видінням пророка Єзекиїля («видіння сухих кісток на величезному цвинтарі, коли за вказівкою Бога мерці постали з могил, їхні кістки покрилися жилами, м'язами, шкірою — і почали чекати, аби їх наново оживив Творець»).

А через можливі ризики при неправильно-му дозуванні його називали «ліками для розумних — чи то лікарів, чи пацієнтів», наголошуючи, що для інсулінотерапії вкрай необхідні дисципліна, мудрість і відповідальна поведінка пацієнта.

У 1923 році винахідники інсуліну стали лауреатами Нобелівської премії в галузі медицини та фізіології. Бантінг розділив призові кошти з Бестом, а Маклеод — із Колліпом. До сьогодні це «найшвидша» Нобелівська нагорода з моменту прориву в медицині до присудження відзнаки.



Відкриттю інсуліну присвятили сенсаційну кількість публікацій у засобах масової інформації

ОДНОДУМЦІ, КОНКУРЕНТИ, ВОРОГИ

Відкриття інсуліну — в переліку не тільки найважливіших, а й найдраматичніших досягнень в історії. Причина полягає, як то кажуть, у людському факторі.

Кожен із четвірки науковців був надзвичайно амбітним і обдарованим. Наприклад, Бантінгу була притаманна наукова інтуїція, та бракувало здібності виступати перед шанованою аудиторією. Під час публічних промов він завмирав, немов паралізований; язик прилипав до піднебіння, заважаючи вимовити хоча би слово. Тож часто, рятуючи ситуацію, наукові ідеї колегам транслиував Джон Маклеод. Бантінг сприймав це як спробу колеги привласнити собі славу й визнання. Із друзів і однодумців вони стали конкурентами, а згодом — ворогами, що сперечалися навіть у дрібницях.

Цікавий факт: першому препарату інсуліну Бантінг дав назву «іслетин» (англ. islet — «острівець»), але Маклеод наполягав на варіанті «інсулін» (лат. insula, що в перекладі також означає «острівець»).

Після отримання Нобелівської премії над раніше згуртованою науковою командою назавжди нависла чорна хмара. Річ у тім, що відзначили лише двох дослідників — Бантінга й Маклеода. І хоча ті вчинили етично, розділивши призовий фонд із партнерами, гроші виявилися тимчасовою втіхою та не компенсували дефіцит визнання.

З роками стосунки між науковцями дедалі погіршувалися, вони маніпулювали фактами й записами, жонгливали звинуваченнями на адресу один одного, намагаючись додати собі авторитету.

Серед останніх записів Ф. Бантінга перед трагічною загибеллю (вчений потрапив у авіакатастрофу 1941 року під час секретного військового польоту до Великої Британії) — роздуми про майбутнє кафебри й можливість призначення Ч. Беста її очільником. «Якщо це трапиться, я ніколи не заспокоюся в могилі», — зізнання Ф. Бантінга виявилось фатальним пророцтвом.

«ДЯКУЮ ЗА ЖИТТЯ»[©]

Проте ні інтриги, ні людські слабкості (его, заздрість) не здатні знецінити величезне значення відкриття інсуліну для людства, а жодна публікація чи почесний трофей — відобразити ступінь піднесення, котре панувало в суспільстві після появи препарату.

У «доінсулінову» еру діагноз діабету 1 типу ототожнювався з неминуchoю смертю. Хворі поступово ставали знесиленими та змореними, а після накопичення критичної концентрації токсичних кетонів тіл впадали в кому й помирали. Єдиною стратегією лікування була виснажлива дієта. Проте вона не допомагала одужати, а тільки відтерміновувала невідворотне. Тож не дивно, що після оприлюднення позитивних результатів терапії інноваційним препаратом до лікаря Бантінга, наче метелики на світло порятунку, звідусіль потягнулися хворі та їхні родичі. Серед них — і Тедді Райдер.

Хлопчик народився в Нью-Джерсі 1916 року. У 4 роки в нього діагностували діабет 1 типу. З метою лікування хвороби дитині призначили жорстку дієту Аллена з добовою калорійністю 500-600 ккал й обмеженням споживання вуглеводів. (Описано



Тедді Райдер до та після лікування інсуліном

клінічні випадки, коли голод був настільки сильним, що деякі малюки потайки їли корм своїх домашніх улюбленців. За такого режиму харчування більшість пацієнтів проживали лише 6-12 місяців).

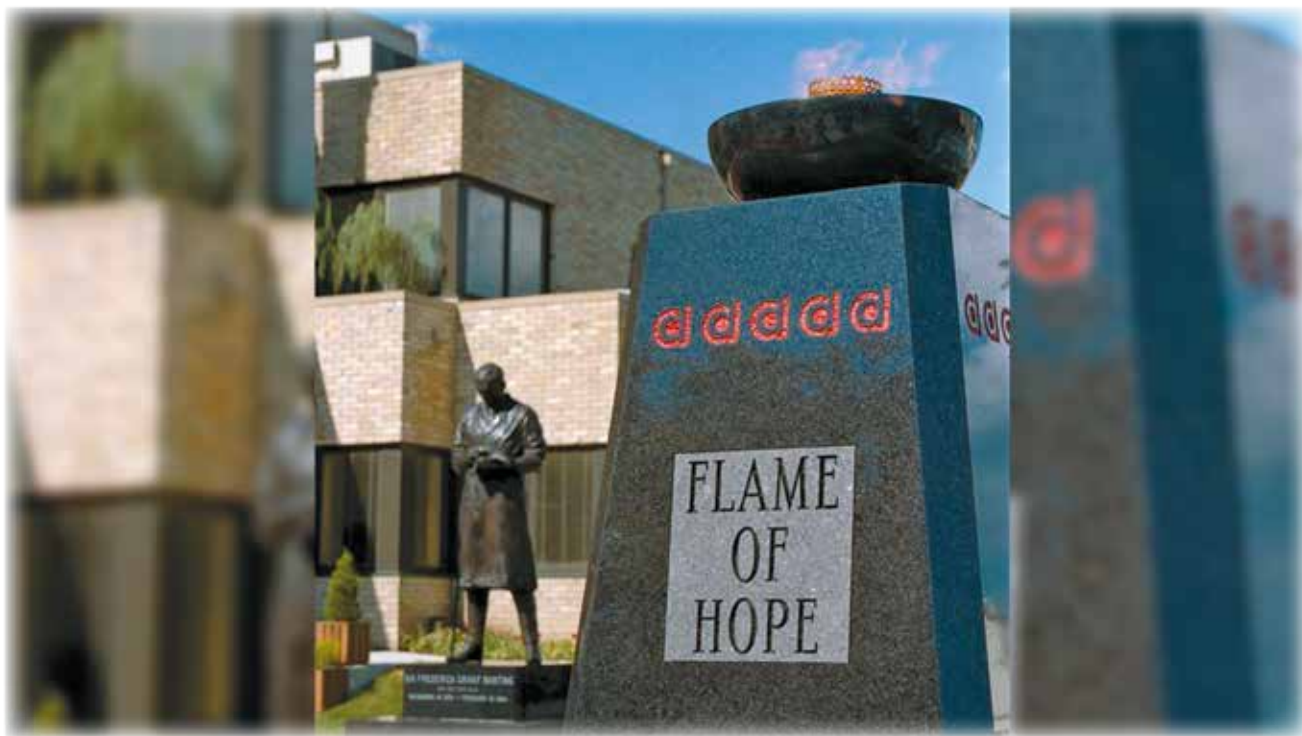
Пізніше Тедді згадував, що в 5 років важив лише 26 фунтів (трохи більше 11 кг. — прим. авт.) і міг зробити без сторонньої допомоги 3-4 кроки. Коли дядько малюка — лікар Мортон Райдер — дізнався про експерименти й досягнення Ф. Бантінга, відразу звернувся до колеги з проханням включити племінника в дослідження.

Безмежну віру в новий метод лікування продемонструвала й мати хлопчика: удвох із дитиною

вони вирушили із США в Канаду за омріяним порятунком, здолавши шлях більш ніж у 1000 км!

У липні 1922 року кволий і слабенький Тедді став одним із перших пацієнтів, яких лікували інсуліном. Усього за 14 днів удалося досягти помітних змін: хлопчик почав набирати вагу, зростали його допитливість, рухливість і життєрадісність.

Подорослішавши, Тедді Райдер працював бібліотекарем. Він прожив довге й насичене подіями життя. У 1990 році, розпочинаючи виставку в Університеті Торонто, присвячену відкриттю інсуліну, Т. Райдер продемонстрував дитячі фото та наголосив, що не мав жодних ускладнень діабету. Помер Тедді у віці 76 років від серцевої недостатності.



Інсталяція Flame of Hope

Як свідчить звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я, відкриття інсуліну подарувало шанс на життя понад 9 млн пацієнтів із діабетом 1 типу. Тож місце пам'яті й шани Фредеріка Бантінга — Banting House NHS у м. Лондон (Онтаріо, Канада) — завжди велелюдне й галасливе. З різних куточків планети подякувати вченому приїжджають пацієнти з діабетом, їхні родичі, нащадки.

Символічно, що поруч зі статуєю науковця розміщена інсталяція «Полум'я надії». Із 1989 року воно горить і вдень і вночі, нагадуючи, наскільки важливим є внесок інсуліну в здоров'я людства. Загасити вогонь планують тоді, коли вдасться відшукати засіб для радикального лікування цукрового діабету.

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

КАЛЕНДАР* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2022:

- 23-26 лютого **м. Київ**
- 13-16 квітня **м. Ужгород**
- 15-18 червня **м. Трускавець**
- 07-10 вересня **м. Львів**
- 26-29 жовтня **м. Одеса**

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ

Українська Асоціація ендокринологів

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.А. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», президент Української Асоціації клінічних ендокринологів, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

ТОВ «LAV CONSULT»

ФОРМАТ

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

ФАХ УЧАСНИКІВ

Ендокринологи,
терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

EndoSchool

2022

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

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) – дати можуть бути відредаговані.

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ МОЖУТЬ БУТИ ЗМІНЕНІ З УРАХУВАННЯМ ЕПІДСИТУАЦІЇ В КРАЇНІ.

ТАКОЖ ЗАПЛАНОВАНО ПРОВЕДЕННЯ ШКІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ.

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua

[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)

www.endotime.com.ua

endoschool.ukr.net

EndoTime

за філіжанкою кави

Міждисциплінарні дискусії в прямому ефірі

- Свіжі кейси
- Корисні інсайди
- Сучасні інструменти
- Дієві рекомендації



Участь безкоштовна

Реєстрація на

www.endotime.com.ua



ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК (за рекомендаціями KDIGO, 2020)

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Ольга Корольок

Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) істотно збільшується. Цукровий діабет (ЦД) є не лише найчастішою причиною ХХН і ниркової недостатності, а й вагомим чинником серцево-судинного ризику. Лікування ЦД у пацієнтів із ХХН є проблемним через невелику кількість інформативних досліджень. Поява доказових даних щодо переваг нових класів лікарських засобів у цій когорті зумовила потребу оновлення рекомендацій 2018 року. Повна версія, що включає 12 рекомендацій і 48 практичних настанов, доступна за посиланням: <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd>. Пропонуємо реферативний огляд основних практичних моментів рекомендацій 2020 року.

Комплексний догляд

Зважаючи на значну поширеність поліморбідності в цій когорті, лікування потребує мультидисциплінарного підходу із залученням лікарів первинної ланки, нефрологів, ендокринологів, кардіологів і дієтологів. Комплексна терапія має включати зміни способу життя та лікування супутньої патології. Такий підхід сповільнює прогресування ХХН і знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вибір фармакотерапії залежить від тяжкості ХХН і може потребувати модифікації за умови погіршення функції нирок.

БЛОКАДА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ

❖ **Пацієнтам із ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) й альбумінурією рекомендовано інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) з титруванням до максимально переносної дози (1В).**

Інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) уповільнюють прогресування ХХН в осіб з АГ й альбумінурією незалежно від впливу на артеріальний

тиск. Отже, пацієнтам із ЦД, АГ й альбумінурією (відношення альбумін/креатинін у сечі >30 мг/г) показаний інгібітор РАС, який титрують до максимального переносної дози з ретельним моніторингом рівнів калію та креатиніну в сироватці крові впродовж 2-4 тижнів від початку лікування або зміни дози (рис. 1).

Комбінація іАПФ + БРА шкідлива, її призначення пацієнтам із ХХН і ЦД треба уникати. При резистентній АГ доцільно додавати антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Нещодавнє дослідження FIDELIO продемонструвало, що додавання селективного АМР фінеренону до блокатора РАС сповільнює прогресування ХХН і знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу. Сильний зв'язок між альбумінурією та прогресуванням ХХН і ССЗ дає змогу розглядати призначення блокатора РАС пацієнтам із ЦД, альбумінурією навіть за відсутності АГ. Проте за відсутності альбумінурії інгібітори РАС не мають захисних ниркових ефектів, а для зниження ризику розвитку ССЗ можна використовувати інші антигіпертензивні засоби.

Загалом інгібітори РАС добре переносяться пацієнтами з ХХН і ЦД. Виникнення кашлю під час лікування іАПФ обґрунтовує перехід на БРА. Гіперкаліємія на початку терапії або під час титрування потребує зменшення споживання калію,



Рис. 1. Застереження за умови застосування блокаторів РАС

призначення діуретиків, а також бікарбонату натрію та шлунково-кишкових катіонітів пацієнтам із метаболічним ацидозом. На початку терапії в період титрування можлива азотемія. Проте якщо підвищення не досягає 30% від початкового рівня, лікування блокатором РАС можна продовжити. Дозу треба зменшити за таких обставин: гостре пошкодження нирок, симптоматична гіпотензія та стійка гіперкаліємія (рис. 1).

ЦІЛІ ТА КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ

- ◇ **Показник глікованого гемоглобіну (HbA_{1c})**
- ◇ **рекомендовано використовувати**
- ◇ **для глікемічного контролю (1С).**

Рівень HbA_{1c} — основний інструмент моніторингу глікемії в пацієнтів із ХХН і ЦД. Порівняно з прямим вимірюванням глікемії точність і надійність цього методу залишаються задовільними до рівня розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) 30 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів із нижчими рівнями рШКФ зменшення тривалості життя еритроцитів знижує значення HbA_{1c} , особливо в осіб, які перебувають на діалізі й отримують еритропоетинстимулювальні засоби. Тож інтерпретація показників HbA_{1c} потребує врахування вказаних обмежень в осіб із низькими рівнями рШКФ, особливо <15 мл/хв/1,73 м².

Альтернативним методом контролю, на який не впливає ХХН, є безперервний моніторинг глюкози крові. Як і самоконтроль глікемії, цей

метод особливо корисний, коли показники HbA_{1c} не відповідають паралельно виміряним рівням глікемії або клінічним симптомам.

- ◇ **Пацієнтам, які не перебувають на діалізі,**
- ◇ **рекомендовано індивідуальні**
- ◇ **цільові показники HbA_{1c} у діапазоні**
- ◇ **від <6,5 до <8,0% (1С).**

Цільові рівні глікемії мають бути індивідуалізовані та можуть коливатися від <6,5 до <8% залежно від індивідуальних чинників ризику гіпоглікемії. Збільшення доступності лікарських засобів із низьким ризиком гіпоглікемії, як-от інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори дипептидилпептидази-4, дає змогу досягнути жорсткіших цілей.

ВІДМОВА ВІД КУРІННЯ

- ◇ **Пацієнтам, які вживають тютюнові**
- ◇ **вироби, рекомендовано відмовитися**
- ◇ **від куріння (1D).**

Куріння є однією з основних причин смертності й асоціюється з прогресуванням ХХН і ССЗ. Потенційні переваги відмови від куріння в пацієнтів із ЦД та ХХН вивчали лише в декількох дослідженнях. Утім, переконлива користь для здоров'я й економічні переваги припинення куріння серед населення загалом обумовлюють доцільність цієї рекомендації.

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Дієта

На відміну від загальної популяції та хворих на ЦД з нормальною функцією нирок, пацієнти з ХХН часто потребують корекції харчування, а саме збільшення або обмеження споживання певних поживних речовин. Нерідко цьому перешкоджають культурні або особисті цінності й уподобання пацієнтів. Харчування має бути здоровим і збалансованим із високим вмістом овочів, фруктів, цільного зерна, клітковини, бобових, рослинних білків, ненасичених жирів, горіхів та обмеженням готових м'ясних виробів, рафінованих вуглеводів і підсолоджених напоїв (рис. 2).

◇ **Для пацієнтів із ХХН і ЦД, які не перебувають на діалізі, рекомендовано споживання білка 0,8 г/кг/добу (2С).**

Припущення про те, що обмеження харчових білків здатне зменшити клубочкову гіперфільтрацію та сповільнити прогресування ХХН, не підтверджено результатами клінічних досліджень. Отже, добове споживання білка треба підтримувати на рівні, рекомендованому Всесвітньою організацією охорони здоров'я для загальної популяції ($\approx 0,8$ г/кг маси тіла). Потреби пацієнтів на замісній терапії, насамперед перитонеальному діалізі,

можуть бути вищими (до 1,0–1,2 г/кг) для компенсації катаболізму та негативного азотного балансу.

◇ **Рекомендоване споживання натрію становить <2 г/добу, тобто <5 г/добу хлориду натрію (2С).**

Зниження функції нирок посилює затримку натрію, що призводить до АГ, подальшої дисфункції нирок і вищого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

Фізична активність

◇ **Пацієнтам із ХХН і ЦД рекомендовано фізичну активність помірної інтенсивності тривалістю ≥ 150 хв/тиждень або відповідно до серцево-судинної та фізичної толерантності (1D).**

Пацієнти з ХХН і ЦД часто ведуть малорухливий спосіб життя з нижчим рівнем фізичної активності, ніж у загальній популяції. Гіподинамія асоціюється з несприятливими клінічними наслідками. Дані клінічних досліджень щодо ефектів різних програм фізичної активності в цій когорті обмежені. Ймовірно, у хворих на ЦД підвищення фізичної активності забезпечує кардіометаболічні, ниркові та когнітивні переваги, покращує загальне самопочуття та якість життя.

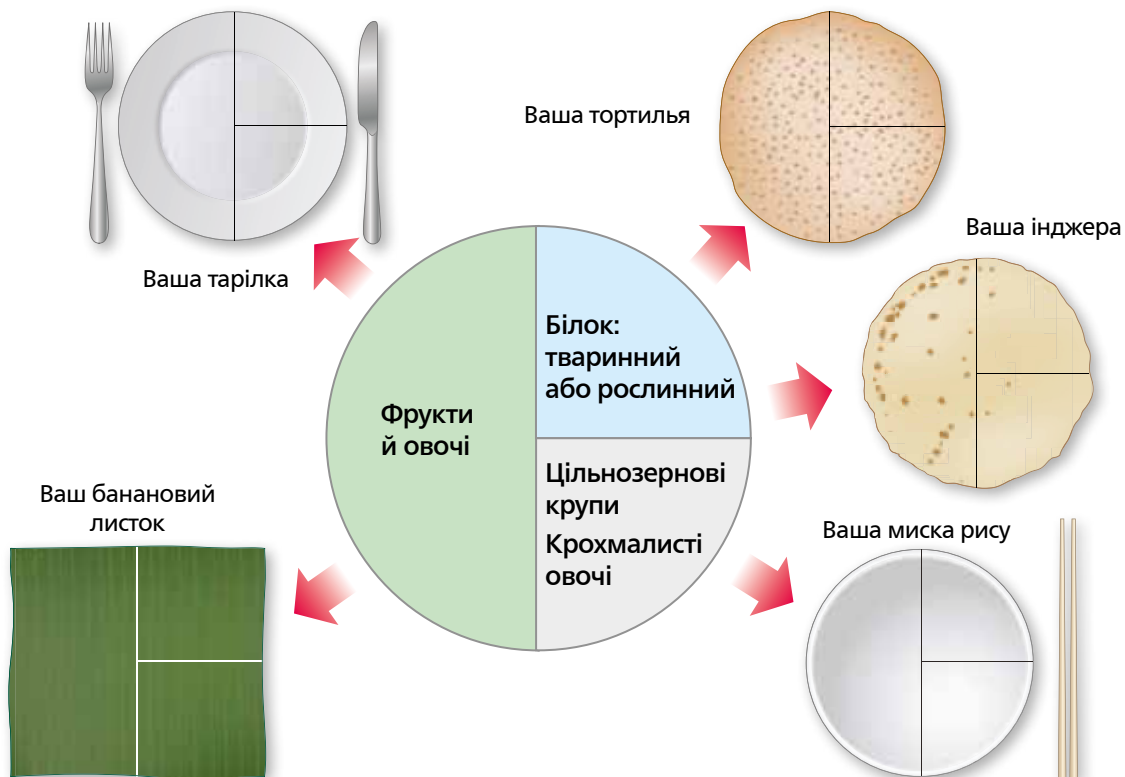


Рис. 2. Склад здорового харчування пацієнтів із ХХН і ЦД

Протидіабетична фармакотерапія

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Досліджень щодо оцінки нових пероральних протидіабетичних засобів у поєднанні з різними схемами введення інсуліну в пацієнтів із ХХН і ЦД 1 типу недостатньо. Отже, протидіабетична терапія має відповідати прийнятим міжнародним настановам із лікування діабету 1 типу.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

◆ **Пацієнтам із ХХН і ЦД 2 типу з показниками рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² рекомендовано метформін (1В) або іНЗКТГ-2 (1А).**

Протидіабетична терапія включає модифікацію способу життя та застосування засобів першої лінії — метформіну або іНЗКТГ-2 у пацієнтів із показниками рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Метформін — недорогий засіб, що ефективно знижує рівень глюкози та загалом добре переноситься. Його тривале застосування (>4 років) може спричиняти дефіцит вітаміну В₁₂, що зумовлює потребу в контролі рівня кобаламіну крові. Зниження функції нирок іноді призводить до накопичення метформіну та підвищує ризик лактацидозу, хоча абсолютний ризик цього ускладнення дуже низький. Пацієнтам, які приймають метформін, показано контроль рШКФ і зменшення дози при показниках <45 мл/хв/1,73 м²; скасування при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або нирковій недостатності (рис. 3).

Препарати класу іНЗКТГ-2 сповільнюють прогресування ХХН і суттєво знижують ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Доведено також здатність до зменшення ризику

серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності в пацієнтів зі зниженою фракцією викиду, зокрема й у тих, які приймали блокатори РАС. Указані позитивні впливи спостерігалися в усіх категоріях альбумінурії (включно з нормальною екскрецією альбуміну) та ХХН (рШКФ від 30 до 44 мл/хв/1,73 м²), незважаючи на меншу гіпоглікемічну активність в осіб із нижчими рівнями рШКФ. Отже, позитивні ефекти іНЗКТГ-2 не пропорційні до зниження HbA_{1c} та не пояснюються виключно гіпоглікемічною дією. З практичного погляду іНЗКТГ-2 можна додавати до інших протидіабетичних засобів, коли цільові рівні глікемії не досягнуті або коли їх можна ще більше знизити без ризику гіпоглікемії. Ризик гіпоглікемії особливо високий у пацієнтів, які лікуються похідними сульфонілсечовини або інсуліном, тому додавання іНЗКТГ-2 може потребувати зниження доз або відміну цих засобів.

На початку терапії іНЗКТГ-2 усіх пацієнтів треба проінформувати про потенційні побічні ефекти. Часто виникають гіповолемія, зниження артеріального тиску та втрата маси тіла. Пацієнтам із високим ризиком гіповолемії варто пояснити симптоми гіповолемії та гіпотензії, а також розглянути можливість зменшення доз діуретиків. У перші тижні терапії можливе помірне транзиторне зниження рШКФ гемодинамічного характеру, яке зазвичай не є підставою для відміни препарату. Навіть коли рШКФ знижується <30 мл/хв/1,73 м², лікування можна продовжити, доки воно добре переноситься та не потрібен діаліз. Важливе значення має подальший моніторинг глікемії, об'ємного статусу й інших побічних ефектів, зокрема грибкових інфекцій сечостатевого шляху і діабетичного кетоацидозу. В одному дослідженні висловлено занепокоєння щодо підвищення ризику ампутації нижніх кінцівок.

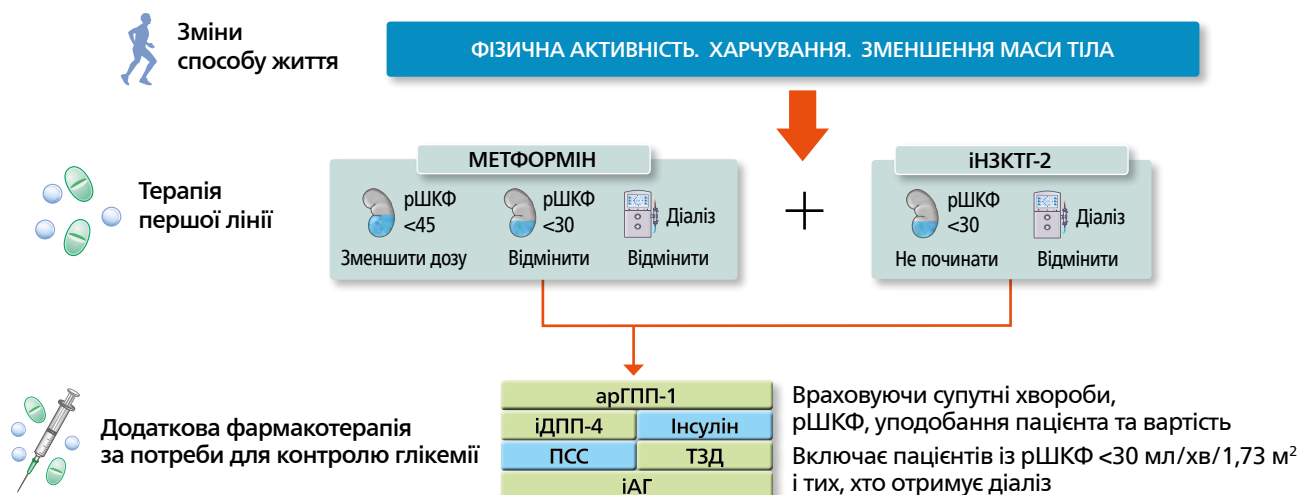


Рис. 3. Алгоритм вибору протидіабетичної терапії при ЦД 2 типу з ХХН

Примітки: іДПП-4 — інгібітори дипептидилпептидази-4, ПСС — похідні сульфонілсечовини, ТЗД — тiazолідиндіони, іАГ — інгібітори α -глюкозидази.

◇ **Пацієнтам, які не досягли індивідуальних цільових показників глікемії під впливом вказаних засобів або не можуть їх використовувати, рекомендовано арГПП-1 тривалої дії (1В).**

Якщо препарати першої лінії недоступні, погано переносяться або не забезпечують досягнення індивідуальних цільових рівнів глікемії, показано додаткову терапію, яку обирають з огляду на рШКФ, наявність супутніх захворювань,

уподобання пацієнта та вартість (рис. 4). Загалом бажаними додатковими засобами є арГПП-1 через доведену здатність до зниження ризику серцево-судинних подій, особливо серед пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ, і потенціал запобігання макроальбумінурії та подальшому зниженню рШКФ. Насамперед це стосується ін'єкційних арГПП-1 тривалої дії.

Хоча клінічні дослідження не проводилися виключно в популяціях із ХХН, вони включали пацієнтів із рШКФ аж до 15 мл/хв/1,73 м².

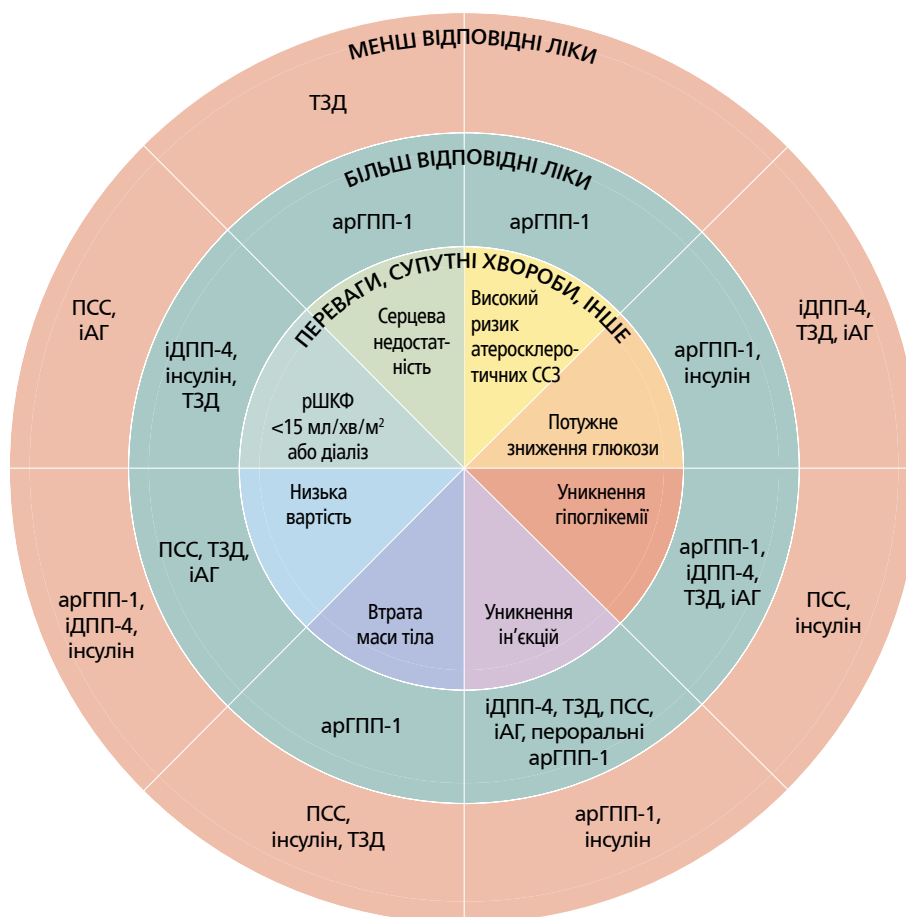


Рис. 4. Індивідуальні чинники, що впливають на вибір протидіабетичних засобів другої лінії при ЦД 2 типу та ХХН

Література

Navaneethan S.D., Zoungas S., Caramori M.L., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2021 Mar; 174 (3): 385-394. doi: 10.7326/M20-5938.

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук



За останнє десятиліття рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) істотно змінилися.

У 2014 р. Восьмий об'єднаний національний комітет (JNC 8) рекомендував встановити цільовий рівень артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із ЦД <140/90 мм рт. ст. [1].

Однак після того рекомендації інших товариств повернулися до агресивніших цілей, а саме <130/80 мм рт. ст. [3-6].

Хоча дослідження ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — Blood Pressure) не змогло показати переваги нижчих цілей АТ щодо зниження кардіоваскулярного ризику (КВР), низка якісних метааналізів підтримує доцільність агресивного підходу [7-10]. На користь цієї позиції свідчать також результати дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) й аналіз узагальнених даних дослідження ACCORD-BP та його тривалого обсерваційного періоду ACCORDION [11-15].

Поширеність і патогенез

АГ є багатофакторним захворюванням, яке спостерігається приблизно в 46% населення США віком ≥ 20 років, причому більшість із цих людей не досягають контролю АТ [16]. Близько 39% осіб, яким уперше встановлюється діагноз ЦД 2 типу, мають АГ [17]. Наявність АГ та ЦД підвищує кардіоваскулярну захворюваність і смертність [18, 19].

Співіснування ЦД й АГ є наслідком чотирьох основних патофізіологічних чинників: діабетичної нефропатії з хронічною хворобою нирок, гіперволемії, гіперінсулінемії та збільшення жорсткості артерій.

Доказова база лікування АГ при ЦД

Серцево-судинні та ниркові переваги лікування АГ у пацієнтів із ЦД продемонстровані в кількох клінічних дослідженнях, основними з яких є UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), HOT (Hypertension Optimal Treatment), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), ACCORD-BP та SPRINT [7, 14, 26-28].

Першим дослідженням, яке виявило переваги нижчих рівнів АТ щодо макроваскулярних ускладнень і показника смертності в осіб із ЦД 2 типу, стало дослідження UKPDS, опубліковане в 1998 р. Загалом 1148 учасників були рандомізовані в групи цільових показників АТ <150/85 та <180/105 мм рт. ст. Через 8,4 року спостереження в групі агресивнішого контролю АТ було досягнуто середнього показника 144/82 мм рт. ст., а в другій групі — 154/87 мм рт. ст. У групі агресивного контролю досягнення всіх асоційованих із ЦД кінцевих точок зменшилося на 24%, пов'язана з ЦД смертність — на 32%, а кількість інсультів — на 44% [26].

У дослідженні ADVANCE антигіпертензивна терапія (периндоприл/індапамід) у осіб із ЦД 2 типу

порівнювалася з плацебо [28]. У групі лікування було досягнуто середнього АТ 135/74 мм рт. ст., а в групі плацебо — 140/76 мм рт. ст. Групі антигіпертензивної терапії були притаманні нижчі показники кардіоваскулярної смертності та смертності від усіх причин.

Хоча наведені дослідження продемонстрували однозначні переваги лікування АГ в осіб із ЦД, оптимальні цільові значення АТ залишилися нез'ясованими. У дослідженні ABCD (Appropriate Blood Pressure Control) учасників із діастолічним АТ (ДАТ) у межах 80–89 мм рт. ст. було розподілено в групи плацебо чи антигіпертензивного лікування (еналаприл або нізолдипін). У групі фармако-терапії АГ було досягнуто зменшення кількості інсультів і сповільнення прогресування уражень нирок (за вмістом альбуміну в сечі) [30]. Дослідження HOT також фокусувалося на показниках ДАТ. За умови досягнення ДАТ <80 мм рт. ст. в учасників із ЦД спостерігалася зниження ймовірності великих кардіоваскулярних подій на 51% [27].

На протипагу переліченим вище дослідженням, у дослідженні SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) групи учасників, що досягли середнього систолічного АТ (САТ) 129 та 117 мм рт. ст., не відрізнялися за частотою серцево-судинних подій, але в групі суворіших цільових показників спостерігалася достовірно більша кількість побічних ефектів лікування [31].

Цільові значення САТ посіли ключову позицію й у дослідженні ACCORD, у якому 4733 учасники з ЦД 2 типу та вихідним АТ 139/76 мм рт. ст. були рандомізовані до групи інтенсивного лікування (цільовий САТ <120 мм рт. ст.) чи стандартного лікування (цільовий САТ <140 мм рт. ст.). Дизайн дослідження також передбачав поділ на групи інтенсивного чи стандартного глікемічного контролю. Через 4,7 року спостереження (середній термін) показники досягнення комплексної кінцевої точки (нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, смерть від кардіоваскулярних причин) у двох групах за цільовим АТ достовірно не відрізнялася. Групі інтенсивного контролю САТ були притаманні нижчі показники інсультів (усіх та окремо підрахованих нефатальних), але достовірно більша кількість побічних явищ унаслідок лікування [7]. Як було сказано вище, висновки цього дослідження призвели до встановлення м'якших цільових показників АТ у 2014 р.

Чому рекомендації знову змінилися на <130/80 мм рт. ст.?

Через 5 років після виходу результатів дослідження ACCORD-BP були опубліковані результати

дослідження SPRINT [14], у якому взяли участь 9361 пацієнт без діабету із САТ 130 мм рт. ст. або високим КВР, яких було рандомізовано до групи інтенсивного контролю САТ до рівня <120 мм рт. ст. або групи стандартного лікування з цільовим показником САТ у межах 135–140 мм рт. ст. Пацієнти групи інтенсивного лікування досягли середнього САТ на рівні 121,4 мм рт. ст., а учасники групи стандартної терапії — 136,2 мм рт. ст. Дослідження було завершено передчасно у зв'язку з достовірно нижчою частотою досягнення комплексної кінцевої точки та меншою смертністю від усіх причин у групі інтенсивного лікування.

Щоби краще зрозуміти відмінність між результатами досліджень ACCORD-BP та SPRINT, ми розглянемо їх докладніше. Дослідження SPRINT відрізнялося тим, що включало майже вдвічі більше пацієнтів, аніж ACCORD-BP, і зафіксувало набагато більше кардіоваскулярних подій. Включення серцевої недостатності (СН) до складу комплексної первинної точки дало авторам дослідження SPRINT змогу взяти до уваги саме той несприятливий наслідок кардіоваскулярних хвороб, який є дуже чутливим до зниження АТ (у дослідженні ACCORD-BP частота розвитку СН вважалася лише вторинною кінцевою точкою). СН становила 29% усіх кардіоваскулярних подій, що відзначалися в ході дослідження SPRINT, і відмінність у кількості випадків СН між групами інтенсивного та стандартного лікування забезпечила відмінність у кінцевій точці [32]. Крім того, в дослідженні ACCORD вивчалися різні інтенсивності не лише антигіпертензивної терапії, а й контролю глюкози, що вплинуло на дизайн дослідження й особливості аналізу його результатів [11].

Узагальнений аналіз даних досліджень ACCORD і його продовження ACCORDION з'ясував, що серед учасників високого ризику інтенсивний контроль АТ забезпечував зменшення досягнення комплексної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт) на 25% [13].

Перевагу нижчих цільових показників АТ в осіб із ЦД продемонстрували й опубліковані пізніше метааналізи. Зокрема, метааналіз Хіе та співавт. (2016), який включав 19 досліджень, у тому числі 5 досліджень за участю пацієнтів із ЦД, виявив, що інтенсивніший контроль АТ зменшував ризик великих серцево-судинних подій на 14% і статистично достовірно знижував імовірність інфаркту міокарда, інсульту та прогресування альбумінурії [8]. У метааналізі, присвяченому виключно зниженню АТ в осіб із ЦД 2 типу, який охопив 40 досліджень, було з'ясовано, що в більшості з них зв'язки АТ із прогнозом виявилися найтіснішими

при САТ ≥ 140 мм рт. ст., але подальше зниження САТ до показників < 130 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням ризику інсульту, ретинопатії й альбумінурії [10]. Метааналізи та дослідження *post hoc* мають певні обмеження: наприклад, у них не враховується застосування аспірину чи прихильність до статинів, але саме дані цих метааналізів забезпечили підґрунтя для зміни менш агресивних цільових показників АТ в осіб із ЦД до поточних 130/80 мм рт. ст.

ЦД 1 типу

Якісні дані щодо лікування АГ у дорослих із ЦД 1 типу відсутні. Оскільки на момент встановлення діагнозу АГ ці пацієнти зазвичай є молодими, приймаючи рішення, варто звертати увагу на ДАТ, який виступає предиктором кардіоваскулярних наслідків у цій віковій групі [37]. Отже, молоді пацієнти з ЦД 1 типу можуть отримати максимальні переваги від суворого контролю АГ, хоча це потребує підтвердження в рандомізованому контрольованому дослідженні [37].

Вибір антигіпертензивної терапії

Усі рекомендації радять застосовувати модифікацію способу життя для лікування АГ до початку фармакотерапії або одночасно з нею (залежно від рівня АТ і загального КВР пацієнта). Основні заходи модифікації способу життя включають поміркованість у споживанні алкоголю, зменшення вживання натрію, зниження маси тіла та регулярну

фізичну активність [3, 5, 6, 36, 38]. Рекомендації відрізняються за межовим значенням АТ, з якого потрібно починати застосування антигіпертензивних препаратів ($> 130/80$ або $> 140/90$ мм рт. ст.), але існує консенсус щодо значного підвищення АТ: при показниках $> 160/100$ мм рт. ст. потрібно розпочати фармакотерапію щонайменше двома препаратами [3, 5]. На рисунку представлено алгоритм для лікування підтвердженої АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Для контролю АТ можна застосовувати будь-який препарат із таких класів, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидоподібні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) [39]. БРА й іАПФ рекомендовані як препарати першої лінії в пацієнтів зі значною альбумінурією (відношення альбумін/креатинін у сечі > 300 мг/г креатиніну), оскільки вони дають змогу знизити ризик прогресування захворювання нирок [36]. Застосування цих класів слід також розглянути при помірній альбумінурії (відношення альбумін/креатинін у сечі — 30–299 мг/г креатиніну). Вибір другого та третього засобу має враховувати такі чинники, як набряки, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, наявність СН зі зниженою фракцією викиду й аритмій. Якщо відсутні чинники, які можуть впливати на вибір препарату, варто спиратися на дані дослідження ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), які стверджують, що комбінація іАПФ + дигідропіридиновий БКК має

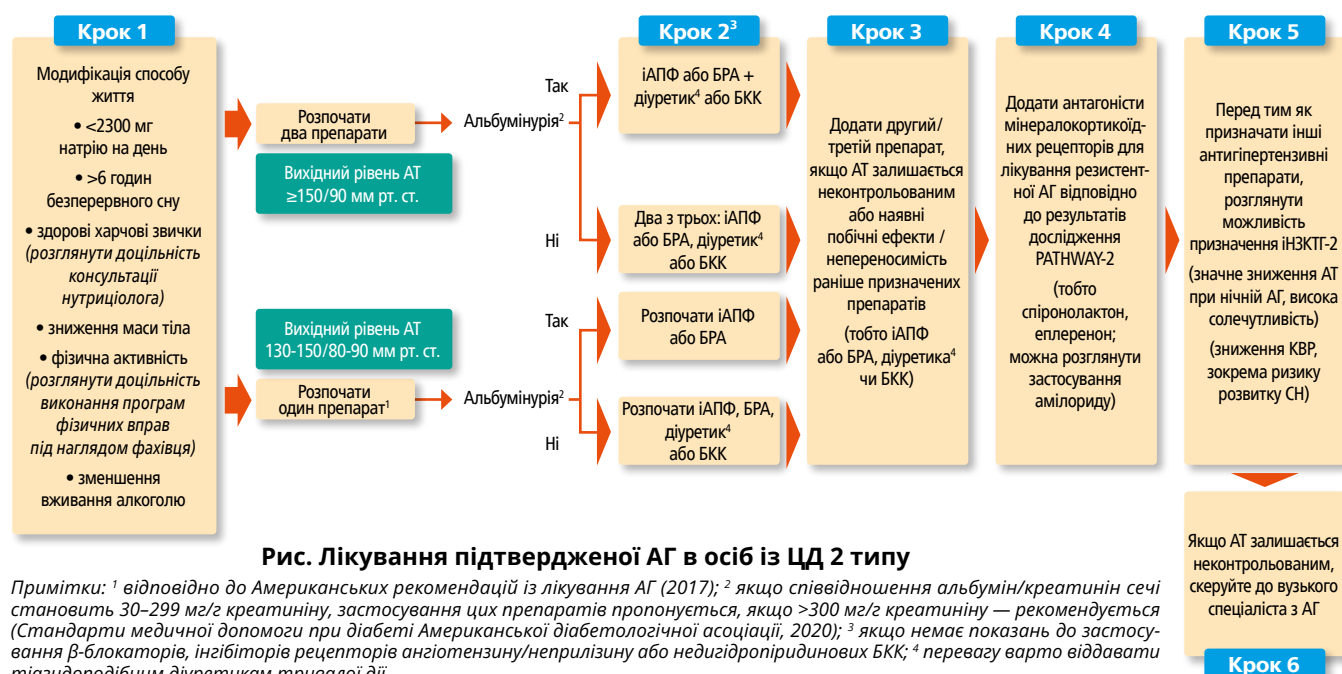


Рис. Лікування підтвердженої АГ в осіб із ЦД 2 типу

Примітки: ¹ відповідно до Американських рекомендацій із лікування АГ (2017); ² якщо співвідношення альбумін/креатинін сечі становить 30–299 мг/г креатиніну, застосування цих препаратів пропонується, якщо > 300 мг/г креатиніну — рекомендується (Стандарти медичної допомоги при діабеті Американської діабетологічної асоціації, 2020); ³ якщо немає показань до застосування β -блокаторів, інгібіторів рецепторів ангіотензину/непрілизину або недигідропіридинових БКК; ⁴ перевагу варто віддавати тіазидоподібним діуретикам тривалої дії.

перевагу над комбінацією іАПФ + діуретик у зменшенні ризику несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД та без нього [40, 41]. На початку застосування тiazидоподібних діуретиків на кшталт хлорталідоу слід бути обережним, оскільки їм притаманні такі побічні ефекти, як гіперглікемія. Своєю чергою, деякі β-блокатори, як-от метопрололу тартрат, демонструють несприятливі кардіометаболічні наслідки порівняно з карведилолом. Кардіометаболічна нейтральність останнього та його здатність покращувати певні компоненти метаболічного синдрому, включаючи чутливість до інсуліну, в пацієнтів з АГ та ЦД була доведена в дослідженні GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [42].

Що стосується пацієнтів із резистентною АГ, то дослідження PATHWAY-2 чітко продемонструвало перевагу спіронолактону над бісопрололом і доксазозином [43]. У 14% учасників цього дослідження відзначався ЦД. Оскільки рандомізовані контрольовані дослідження щодо лікування резистентної АГ у пацієнтів із ЦД відсутні, після додавання спіронолактону вибір наступного кроку терапії ґрунтується виключно на експертній думці [38].

Наразі тривають дослідження в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і ЦД 2 типу фінеренону — нового антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів, який *in vitro* діє вибірковіше за спіронолактон та еплеренон [44].

Нещодавно до арсеналу засобів для модифікації АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу увійшли інгібітор

натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Доведені переваги цього класу препаратів включають сповільнення прогресування ураження нирок, а також зменшення кількості кардіоваскулярних подій і смертності осіб із ЦД 2 типу [45, 46]. Крім того, продемонстровано їхню здатність знижувати АТ. Хоча точний механізм дії ІНЗКТГ-2 не встановлений, імовірно, він полягає в сполученні осмотичного діурезу та натрійурезу, яке забезпечує середнє зниження АТ на 3,6/1,7 мм рт. ст., що зіставне з ефективністю низьких доз тiazидоподібних діуретиків [47, 48]. Численні клінічні дослідження продемонстрували також здатність цього класу препаратів запобігати СН незалежно від анамнезу серцево-судинних захворювань [49]. Застосування ІНЗКТГ-2 емпагліфлозину сприяло зменшенню нічної АГ у пацієнтів із ЦД похилого віку [50]. Хоча цей клас препаратів не входить до рекомендацій із лікування АГ, слід розглянути застосування ІНЗКТГ-2 у ролі п'ятого антигіпертензивного препарату за неефективності перших чотирьох.

Висновки

Останні рекомендації щодо лікування АГ у пацієнтів із ЦД радять прагнути до цільових показників $\leq 130/80$ мм рт. ст. Хоча немає рандомізованого дослідження, котре чітко підтримує такі цільові значення, а не встановлені раніше $140/90$ мм рт. ст., дані довготривалого спостереження за учасниками ACCORD-BP, нові дані SPRINT і численні мета-аналізи підтримують агресивніші цілі АТ у цього контингенту пацієнтів.



Література

Alencherry B., Laffin L.J. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: a contemporary approach. *Current Cardiology Reports*. 2021; 23: 14.



Лариса Анатоліївна МІЩЕНКО

науковий керівник відділення артеріальної гіпертензії та коморбідних патологій
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска»
НАМН України» (м. Київ),
доктор медичних наук

Лікування АГ у пацієнтів із ЦД є предметом активного вивчення й обговорення на межі діабетології та кардіології. Значення ефективного контролю рівня АТ для прогнозу пацієнта з цією коморбідністю є безсумнівним. Останні настанови як кардіологічних, так і ендокринологічних міжнародних товариств висловлюють консолідовану позицію щодо цільового рівня АТ у пацієнтів із ЦД: кінцевою метою є АТ <130/80 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості. Проте існують і певні нюанси. Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань 2021 р. пропонують покроковий підхід до лікування АГ у пацієнтів із ЦД: досягнення АТ <140/90 мм рт. ст. як первинної мети з подальшим зниженням <130/80 мм рт. ст. у всіх пацієнтів віком менш як 70 років. Задекларовані цілі є надзвичайно амбітними для реалій української клінічної практики. Результати останнього українського епідеміологічного дослідження STEPS свідчать про вкрай низький рівень контролю АТ в українській популяції пацієнтів з АГ — 14% із-поміж тих, які лікуються. Ще нижчим цей показник є у пацієнтів із ЦД і АГ. За наявності АГ і ЦД досягнення контролю АТ є складнішим завданням, а резистентність до антигіпертензивної терапії трапляється набагато частіше, ніж у разі АГ без ЦД. Резистентність до антигіпертензивної терапії при ЦД зумовлена цілим переліком чинників: ожиріння, обструктивне апное сну, хронічна хвороба нирок. Негативний внесок у погіршення контролю АТ може робити також незадовільний контроль глікемії. Принципи лікування АГ при ЦД не відрізняються від підходів у загальній популяції пацієнтів з АГ. Стартова антигіпертензивна терапія з комбінації блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із діуретиком або БКК в одній таблетці є пріоритетною для пацієнтів із ЦД.

У разі неефективності — інтенсифікація лікування шляхом використання потрібної фіксованої комбінації блокатора РААС із діуретиком і БКК з подальшим додаванням інших класів антигіпертензивних препаратів. Вибір комбінацій для лікування АГ має враховувати й особливі характеристики гіпертензії в пацієнтів із діабетом. Насамперед це стосується порушень добового ритму АТ за типом non-dipper (недостатнє зниження АТ вночі) та night-peaker (середній нічний АТ є вищим за денний). Саме це зумовлює потребу в застосуванні препаратів із тривалим антигіпертензивним ефектом упродовж 24 годин при одноразовому прийомі, який є бажаним із погляду зменшення кількості таблеток на добу. Це принципово важливо для пацієнтів із ЦД, в яких поліпрагмазія — радше правило, ніж виняток, а використання фіксованих комбінацій із препаратами тривалої дії забезпечує контроль АТ удень та вночі, мінімізуючи загальну кількість таблеток на добу.

Лікування пацієнтів з АГ і ЦД потребує усвідомленого підходу до вибору антигіпертензивних препаратів. З огляду на доказову базу щодо покращення прогнозу пацієнтів і доведені органопротекторні, особливо нефропротекторні, властивості блокатори РААС є неодмінною складовою терапії. Традиційно дискусія точиться навколо особливостей застосування β -адреноблокаторів і тіазидних діуретиків.

Що стосується останніх, то сьогодні у фіксованих комбінаціях застосовуються низькі дози гідрохлоротіазиду, які є метаболічно нейтральними. Хоча перевага все-таки віддається тіазидоподібним діуретикам, які мають більше доказів на користь покращення прогнозу, в тому числі в пацієнтів із ЦД. У сучасній концепції лікування АГ β -блокатори призначаються хворим на АГ за наявності таких показань: перенесений інфаркт міокарда, стенокардія, СН, планування вагітності, а також гіперсимпатикотонія. У пацієнтів із ЦД рекомендовано високоселективні β_1 -адреноблокатори (як-от бісопролол) і препарати з додатковими вазодилататорними властивостями (як-от небіволол, карведилол). Окрім того, призначаючи антигіпертензивну терапію хворим на ЦД, потрібно враховувати антигіпертензивний ефект ІНЗКТГ-2, який у середньому становить 3–5 мм рт. ст. Водночас варто зважати: що вищим є вихідний АТ, то більше його зниження можна очікувати при застосуванні препаратів. Ефективний контроль АТ є невід'ємною умовою лікування пацієнтів з АГ і ЦД. Поряд з адекватною статинотерапією та застосуванням ІНЗКТГ-2 / агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 досягнення й утримання цільового рівня АТ є запорукою зниження ризику розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Ірбесартан у разі ЦД: нефропротекція + сприятливий метаболічний вплив

Обираючи оптимальний БРА для лікування пацієнта з ЦД, варто звернути увагу на ірбесартан. Передусім ірбесартану притаманна виражена нефропротекція, доведена в програмі досліджень PRIME. Ця програма включала дослідження IRMA-2 (пацієнти з ЦД 2 типу та мікроальбумінурією) та IDNT (пацієнти з ЦД 2 типу на пізніх стадіях захворювання нирок; Parving H.H. et al., 2001; Lewis E.J. et al., 2001).

За даними дослідження IRMA-2 (n=590), застосування ірбесартану в дозі 150 мг знижує рівень екскреції альбуміну на 24%, а в дозі 300 мг — на 38%. **Відносний ризик розвитку протеїнурії на тлі прийому доз 150 і 300 мг знижується на 39 і 70% відповідно** (Parving H.H. et al., 2001). Своєю чергою, дослідження IDNT (n=1715) продемонструвало, що ірбесартан достовірно сповільнює зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації. Ризик подвоєння концентрації сироваткового креатиніну у хворих, які отримували ірбесартан, був на 37% нижчим, ніж у групі хворих, які отримували амлодипін. Відносний ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності в групі ірбесартану був на 23% нижчим порівняно з двома іншими групами (амлодипін і плацебо; Lewis E.J. et al., 2001). Ці результати застосування ірбесартану є дуже важливими, оскільки ураження нирок і мікроальбумінурія є вагомими прогностичними чинниками коронарних подій у пацієнтів із ЦД (Rutter M.K. et al., 2002).

Крім потужної нефропротекторної дії, ірбесартан має **сприятливий вплив на метаболічні параметри**. У проспективному обсерваційному дослідженні DO-IT через 6 місяців терапії ірбесартаном середній САТ учасників знизився на 14% (зі $157,4 \pm 14,7$ до $135,0 \pm 10,7$ мм рт. ст.), а середній ДАТ — на 13% (із $92,9 \pm 9,2$ до $80,8 \pm 6,8$ мм рт. ст.). Зниження АТ супроводжувалося зниженням маси тіла на 2,3%, вмісту глюкози натще — на 9,5%, глікованого гемоглобіну — на 4,6%, холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 11%, тригліцеридів — на 16% і підвищенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності на 5% (рис.). Цікаво, що сприятливі зміни були вираженішими в осіб з ожирінням порівняно з учасниками з нормальною масою тіла й у пацієнтів із ЦД порівняно з особами з нормальним гомеостазом глюкози. Вплив ірбесартану на метаболізм є дозозалежним: на тлі прийому 300 мг/добу ефект є вираженішим, аніж за умови вживання 150 мг/добу. Додавання гідрохлортіазиду дає змогу досягти ще кращого результату.

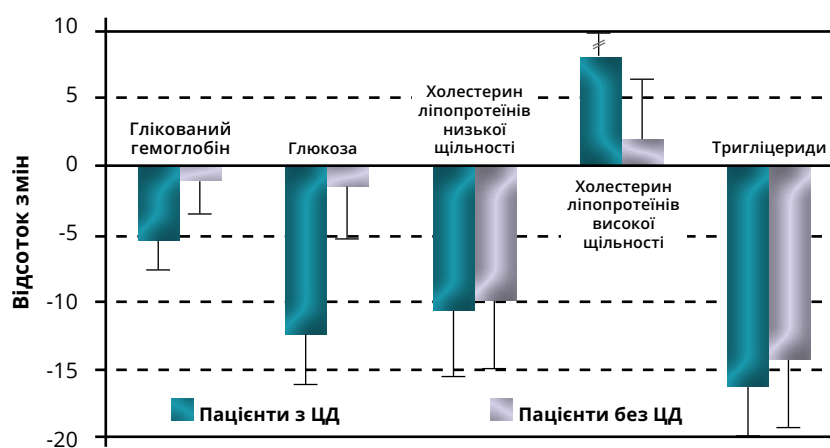


Рис. Вплив ірбесартану на метаболічні параметри в пацієнтів із ЦД та осіб із метаболічним синдромом без ЦД

Слід зауважити, що відзначається висока прихильність пацієнтів до лікування ірбесартаном. У дослідженні Irbesartan Compliance Evaluation (ICE), яке проводилося в різних країнах Європи (Німеччина, Франція та Велика Британія), було з'ясовано, що через 12 місяців спостереження на стартовій монотерапії ірбесартаном залишилися 60,8% пацієнтів, іншими БРА — 51,3%, β -блокаторами — 49,7%, БКК — 43,6%, іАПФ — 42%, діуретиками — 34,4% (Forni V. et al., 2011).



На наші запитання відповідає Любов Костянтинівна СОКОЛОВА, доктор медичних наук, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ).

ЩЕ РАЗ ПРО ВІТАМІН D — АКТУАЛЬНІ ЗАПИТАННЯ ТА КОМПЕТЕНТНІ ВІДПОВІДІ

Адаптувала доповідь канд. мед. наук Ольга Корольок



Останнім часом дедалі частіше обговорюють роль вітаміну D в організмі та проблему його недостатності або дефіциту у більшості населення.



ЯК ПРАВИЛЬНО НАЗИВАТИ ЦЮ РЕЧОВИНУ — ВІТАМІН D ЧИ ПРОГОРМОН?

— Радше це прогормон. На відміну від інших вітамінів вітамін D, який ми отримуємо ззовні з продуктами рослинного (ергокальциферол) або тваринного (холекальциферол) походження,

- метаболізується й активується в організмі. Печінковий метаболіт 25-гідроксихолекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцидіол) — це основний показник забезпеченості організму вітаміном D. Власне активною гормональною формою є нирковий метаболіт 1,25-дигідроксихолекальциферол ($1,25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцитріол);
- може синтезуватися в організмі з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетових променів (УФП);
- взаємодіє зі специфічними рецепторами (VDR), які містяться у більшості органів і систем, зокрема, у нейронах, міокарді, альвеолярних клітинах легень, нирках, сечоводах, передміхуровій залозі, яєчках, яєчниках, матці, плаценті, молочних залозах, стравоході, шлунку, кишечнику, паренхіматозних клітинах печінки, гіпофізі, щитоподібній, прищитоподібних, надниркових залозах, тимусі, кістковому мозку, T- і B-лімфоцитах, остеоцитах, остеобластах, скелетних м'язах, у шкірі та волосяних фолікулах.

Цим пояснюються багатогранні фізіологічні ефекти вітаміну D, які не обмежуються впливом на кісткову тканину (рис.).



ЧИ Є НОВІ ДАНІ ПРО ЗВ'ЯЗОК ВІТАМІНУ D ТА COVID-19?

— За результатами дослідження італійських вчених (di Flippo L. et al., 2021), у пацієнтів із COVID-19 поєднання дефіциту вітаміну D з цукровим діабетом або надлишковою масою тіла асоціюється з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19, тяжкою запальною реакцією (за рівнем С-реактивного протеїну й інтерлейкіну-6) та гіршими показниками функції дихання порівняно з хворими на COVID-19 без вказаних ознак або однією з них. Відтак, уперше показано, що дефіцит вітаміну D — поширений патофізіологічний механізм згубного впливу гіперглікемії й ожиріння на тяжкість COVID-19.



ЧИ ВПЛИВАЄ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D НА РОЗВИТОК І ПЕРЕБІГ ІНШИХ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ?

— Результати досліджень останніх років вказують на зв'язок дефіциту вітаміну D з цукровим діабетом, аутоімунним тиреоїдитом, гіперпаратиреозом, ожирінням тощо.

Клітини підшлункової залози містять VDR, що зумовлює регуляторний вплив вітаміну на метаболізм глюкози. Застосування добавок вітаміну D знижує ризик розвитку діабету 1 типу у дітей (Antico A. et al., 2012). Дефіцит вітаміну D збільшує захворюваність на діабет 2 типу на 43%, перехід предіабету у діабет на 65% (Deleskog A. et al., 2012).

Встановлено, що у пацієнтів з аутоімунними хворобами щитоподібної залози рівень вітаміну D значно

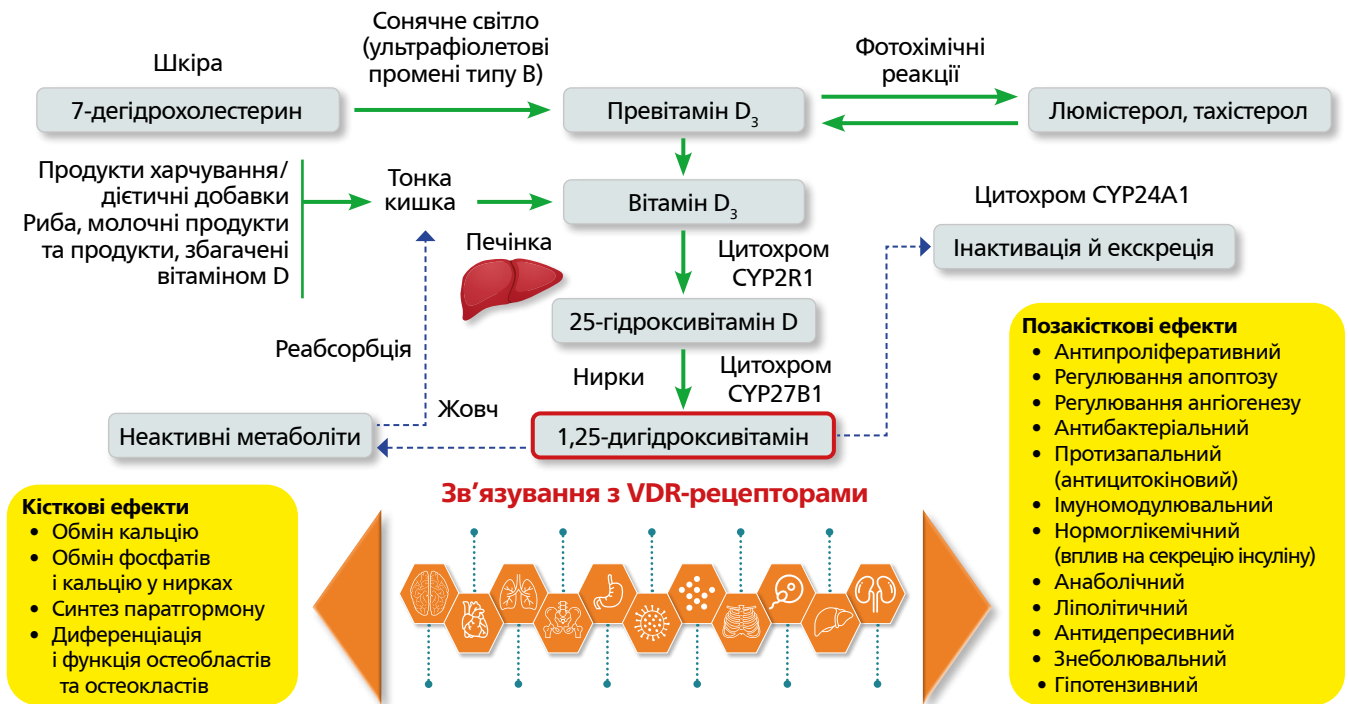


Рис. Обмін вітаміну D в організмі та його фізіологічна роль

нижчий, ніж без них. Кореляція між рівнем 25(OH)D та антитілом до щитоподібної залози зворотна. Отже, дефіцит вітаміну D — один із потенційних патогенетичних механізмів аутоімунної патології щитоподібної залози (Unal A. et al., 2014). Патогенез аутоімунних розладів опосередкований не лише генетично, а й імунологічно. Важливу роль знову ж таки відіграє ожиріння — хронічний запальний процес низького ступеня з надлишковим утворенням адипоцитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 та лептину. Лептин зміщує баланс Т-хелперів у бік фенотипу 1 та пригнічує функцію регуляторного Т-рецептора, що може стимулювати аутоімунний процес (Aurangabadkar G. et al., 2020). Ожиріння асоціюється з вищим на 93% ризиком появи антитіла до пероксидази щитоподібної залози (Karakosta P. et al., 2012).

Дефіцит вітаміну D із супутнім дефіцитом кальцію є безпосередньою причиною вторинного гіперпаратиреозу. Важливо, що візуалізаційні методи діагностики у цьому випадку не інформативні. Цей стан діагностують на підставі підвищення рівня паратгормону в крові у поєднанні з нормо- або гіпокальціємією, зменшенням екскреції кальцію з сечею, рівнем 25(OH)D у крові <30 нг/мл з обов'язковим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації для виключення хронічної хвороби нирок.

ЯКИЙ НОРМАЛЬНИЙ РІВЕНЬ 25(OH)D? ЩО ТАКЕ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ДЕФІЦИТ І ЯКИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ?

— На думку Канадського товариства експертів з вивчення вітаміну D, для досягнення позакісткових

ефектів рівень 25(OH)D у крові має становити 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). За рекомендаціями Європейського товариства ендокринології, оптимальним є рівень понад 30 нг/мл. Значення у межах 20–30 нг/мл вважають недостатністю, <20 нг/мл — дефіцитом.

В Україні оптимальний рівень вітаміну D виявляють лише у 4,6% населення, 13,6% мають його недостатність, 81,8% — дефіцит.



ЧИ МОЖНА ОТРИМАТИ ПОТРІБНУ КІЛЬКІСТЬ ВІТАМІНУ D ВІД СОНЯЧНОГО СВІТЛА?

— У шкірі утворюється неактивна форма вітаміну D — холекальциферол. Цей процес відбувається лише під впливом УФП довжиною хвилі 280–315 нм, так званих В-променів. Ендогенне утворення вітаміну D залежить від багатьох чинників. Насамперед це географічна широта й розташування над рівнем моря. Територія України лежить між 44 та 52° північної широти, тобто рівень інсоляції тут низький, як і в інших країнах, розташованих північніше 35-ї паралелі. Істотно зменшують проникнення УФП забруднення повітря, хмарність (на 50%) та тінь (на 60%). Існує простий спосіб перевірки: якщо у положенні стоячи спиною до сонця тінь людини довша за її зріст, то ендогенне утворення вітаміну D під дією УФП у неї недостатнє. Відтак, у наших широтах отримати добову дозу «сонячного» вітаміну можна лише влітку, у денні години від 11:00 до 15:00 за умови отримання еритемної дози, коли понад 50% тіла безпосередньо



контролювати концентрацію 25(OH)D та підтримувати її на рівні 30–50 нг/мл. Якщо визначення цього показника неможливе, рекомендується використовувати вітамін D у дозі 2000 МО на добу впродовж усієї вагітності та грудного вигодовування.



ЧИ Є НА УКРАЇНСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ ПРЕПАРАТ ВІТАМІНУ D, ЯКИЙ ВИ РЕКОМЕНДУВАЛИ Б ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПАЦІЄНТАМ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП І ОСОБЛИВИХ КАТЕГОРІЙ?

— На вітчизняному фармацевтичному ринку представлений вітамін D₃ у різних формах та дозуваннях — Декрістол® виробництва «Мібе ГмбХ Арцнайміттель» (Німеччина). Краплі — 1000 МО, таблетки — 2000, 4000, 5600 МО та капсули 20 000 МО. Істотною перевагою капсул, що містять 20 000 МО, є чітка схема застосування при профілактиці та лікуванні дефіциту, а також їх щотижневий прийом. Наприклад, із метою профілактики дефіциту лікарський препарат можна застосовувати лише 1 раз на тиждень. Лікування дефіциту вітаміну D₃ передбачає два етапи. Початкове лікування включає 2 капсули (40 000 МО) на тиждень

протягом 6–12 тижнів. На наступному етапі проводиться підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць.



РЕКОМЕНДОВАНИЙ РІВЕНЬ 25(OH)D У КРОВІ СТАНОВИТЬ ВИЩЕ 30 НГ/МЛ. ЧИ ВСТАНОВЛЕНА МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМА БЕЗПЕЧНА МЕЖА?

— У сучасних настановах вказано, що максимально допустимий рівень 25(OH)D у крові, перевищення якого може супроводжуватися появою небажаних ефектів, становить 100 нг/мл, або 250 нмоль/л (таблиця 3).

ТАБЛИЦЯ 3. Оцінка початкового рівня 25(OH)D у крові

	25(OH)D у крові		Рекомендація
	нг/мл	нмоль/л	
Адекватний оптимальний	>30	>75	Підтримка рівня
Недостатність	21-30	51-75	Підтримка рівня Корекція дози
Дефіцит	<20	<50	Лікування дефіциту
Виражений дефіцит	<10	<25	



ЛІКУВАТИ ГІПОТИРЕОЗ НЕ ЗАВЖДИ ЛЕГКО: КОЛИ ЛІКУВАТИ СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ, ЯКИЙ ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ ТТГ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ І АЛЬТЕРНАТИВИ МОНОТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Тетяна Можина



Протягом останніх семи десятиліть стандарти лікування гіпотиреозу залишаються майже незмінними.

Американська тиреоїдна асоціація (АТА) та Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) рекомендують корегувати гіпотиреоз за допомогою левотироксину. Вважається, що прийом левотироксину здатний нівелювати фізіологічні зміни та клінічні ознаки, зумовлені дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Сучасні пацієнти, які активно користуються соціальними мережами й інтернетом, перевіряють онлайн можливі симптоми захворювання, порівнюють свій досвід з іншими пацієнтами, відстежують динаміку змін рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Деякі з них залишаються незадоволеними призначеним лікуванням, вони звертаються до інших лікарів і починають шукати альтернативи монотерапії левотироксином. Інколи появу такого невдоволення ненавмисно спричиняють лікарі, які з ентузіазмом призначають левотироксин навіть за мінімальних явищ гіпотиреозу, обіцяючи, що ця терапія повністю усуне симптоми. На жаль, згідно з літературними даними тривалий прийом левотироксину асоціюється з розвитком субклінічного гіпотиреозу (СКГ), тоді як призначення агресивної терапії хворим похилого віку може навіть завдати шкоди.

У цьому огляді розглядаються відповіді на декілька простих запитань: коли потрібно розпочати лікування? Який цільовий рівень ТТГ під час лікування? Коли слід розглянути альтернативу монотерапії левотироксином?



Фізіологія

Функція щитоподібної залози (ЩЗ) контролюється гіпофізом, при цьому левотироксин (Т4) синтезується виключно в ЩЗ, тоді як лише 15% трийодтироніну (Т3) вивільняється з ЩЗ [5]. Більшість Т3 у сироватці утворюється внаслідок перетворення Т4 на Т3 у таких периферичних органах, як м'язи, печінка та нирки. За умови зниження рівня гормонів ЩЗ гіпофіз вивільняє ТТГ із метою підсилення продукції та вивільнення гормонів ЩЗ. Взаємозв'язок між ТТГ і вільним Т4 характеризується як зворотний лінійний прямопропорційний, тому невеликі зміни вмісту Т4 пов'язані зі значними змінами рівня ТТГ. Ось чому дефіцит або надлишок функції ЩЗ оцінюють за рівнем найчутливішого показника — ТТГ. Висловлюється думка, що рівень ТТГ може не повністю відображати функціональний статус ЩЗ. Крім того, рецептори Т3 мають значну кількість ізоформ і в кожній тканині організму розташована своя ізоформа Т3-рецепторів (рис. 1).

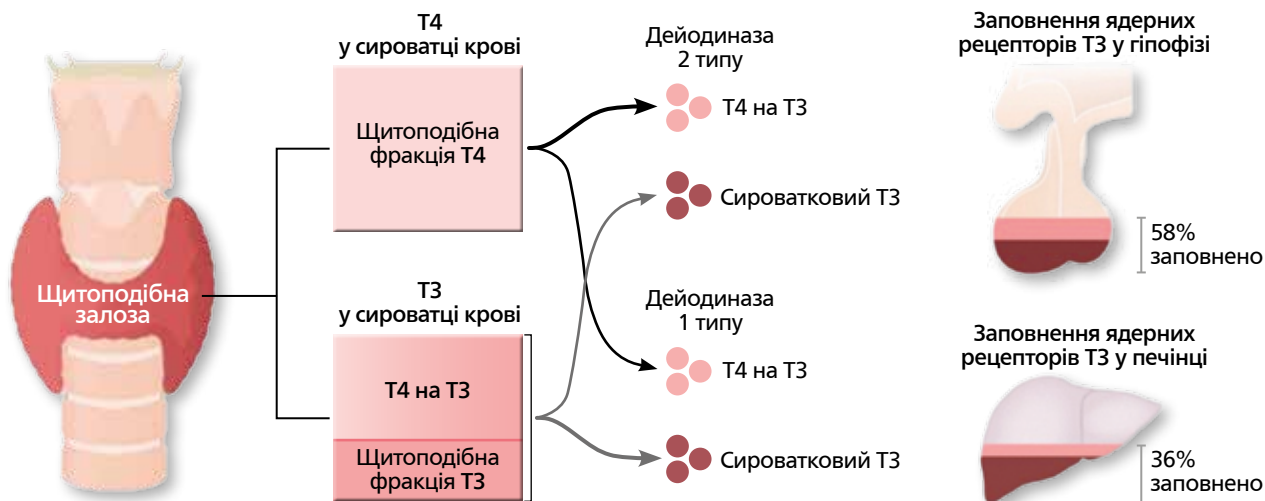


Рис. 1. Фізіологічні особливості утворення гормонів ЩЗ

Примітки: весь тироксин (T4) надходить у кров із ЩЗ, тоді як більшість T3 утворюється внаслідок перетворення T4 на T3 у периферичних тканинах. Дейодиназа 2 типу в гіпофізі перетворює більшість T4 на T3, тоді як дейодиназа 1 типу працює в печінці та нирках. Кількість рецепторів T3 у гіпофізі більша, ніж в інших органах.



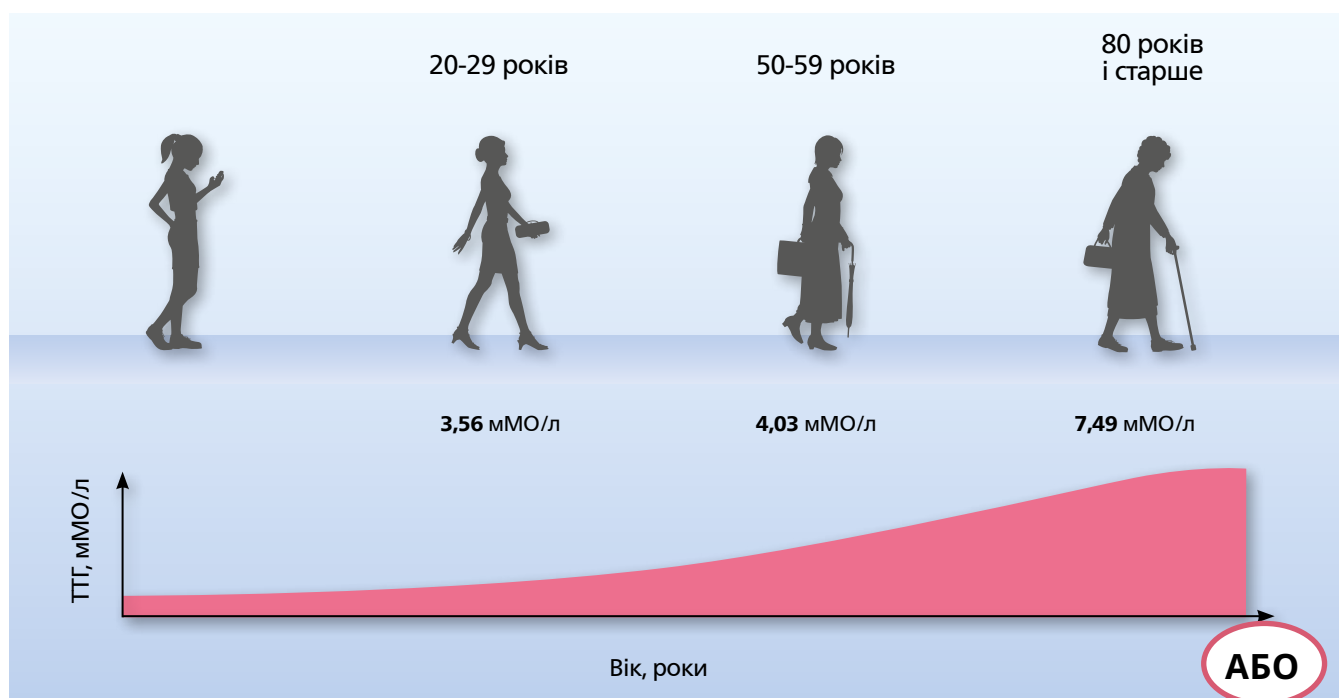
Діагностика субклінічного гіпотиреозу

Явний гіпотиреоз діагностують на підставі зростання вмісту ТТГ і зниження рівня вільного T4, СКГ — у разі підвищення ТТГ і незміненого вмісту вільного T4. Більшість клініцистів і дослідників також використовують значення ТТГ 10 мМО/л як порогову точку для визначення СКГ.

Перед початком лікування СКГ потрібно з'ясувати, чи має місце стійкий гіпотиреоз, чи зазначені явища є минулими. Транзиторне підвищення ТТГ спостерігають при одужанні від різноманітних

соматичних захворювань, а транзиторний гіпотиреоз притаманний деструктивному тиреоїдиту (післяпологовому, безгранульозному та медикаментозно-індукованому). Вивільнення ТТГ здійснюється хвилями, максимум його синтезу припадає на вечірні години; вміст ТТГ, визначений у цей час, також може бути підвищеним, особливо в осіб, у яких вихідний рівень ТТГ перебуває на верхній межі норми. Крім цього, середній вміст ТТГ зростає з віком (рис. 2).

Саме тому рекомендації ЕТА щодо лікування СКГ передбачають дворазове вимірювання ТТГ із 2–3-місячним інтервалом.



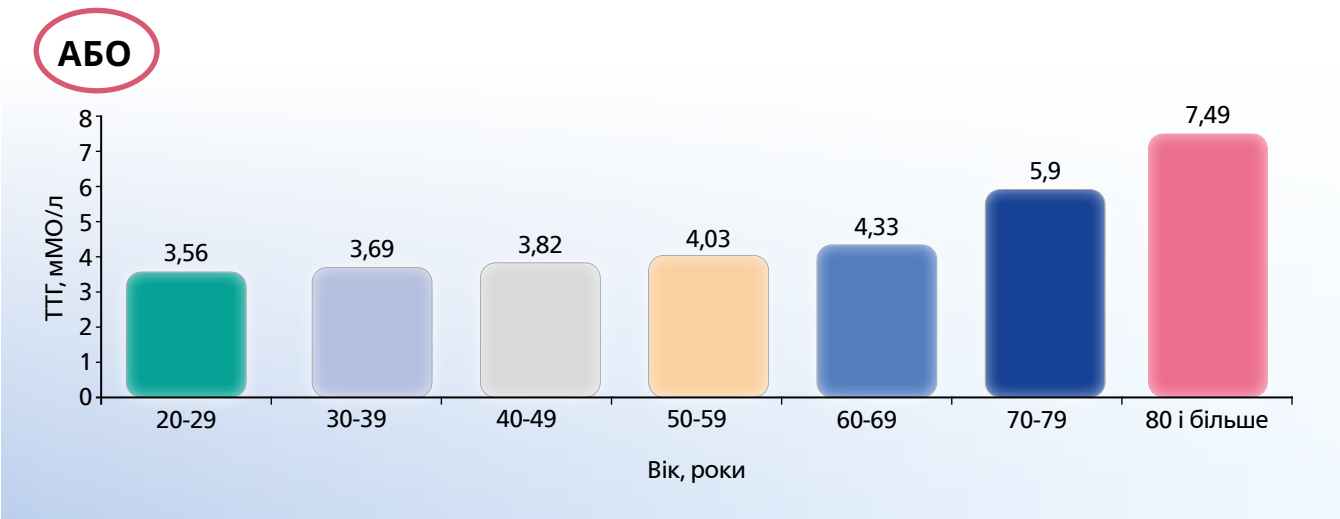


Рис. 2. Вікові особливості верхніх граничних значень ТТГ



Лікування СКГ

Пацієнтам із СКГ потрібно призначати лікування: результати епідеміологічних досліджень свідчать, що СКГ асоціюється з підвищенням рівня кардіоваскулярної смертності, зростанням умісту ліпідів, збільшенням розміру епікардіально-жирової тканини та товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, прогресуванням ендотеліальної дисфункції, що проявляється зменшенням потік-опосередкованої дилатації та дилатації, яка спричинена гліцеролтриніратом.

Таблиця. Коли потрібно лікувати СКГ?

ТТГ	Вік <65–70 років	Вік >65–70 років
<7,0 мМО/л	Рекомендовано моніторинг. Розглянути доцільність терапії за наявності значних клінічних ознак	Не лікувати відповідно до віку
7,0–10,0 мМО/л	Лікувати	Розглянути доцільність терапії за наявності значних клінічних ознак
>10,0 мМО/л	Лікувати	Лікувати

Доведено, що корекція СКГ супроводжується покращенням рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Результати одного метааналізу свідчать, що прийом левотироксину сприяє зменшенню вмісту загального холестерину на 0,29 ммоль/л, а холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 0,22 ммоль/л.

Наведені дані переконливо доводять потребу призначення лікування пацієнтам із СКГ, якщо їхній рівень ТТГ перевищує 7–10 мМО/л. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД),

медикаментозна корекція СКГ за нижчих рівнів ТТГ не супроводжується вірогідною перевагою.

ЧИ БЕЗПЕЧНО ПРИЗНАЧАТИ ЛЕВОТИРОКСИН ХВОРИМ НА СКГ ПОХИЛОГО ВІКУ?

У дослідженні Leiden 85 зафіксовано зниження рівня смертності в осіб 85–89 років за умови підвищення вмісту ТТГ (відносний ризик (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,63–0,94 для відхилення ТТГ на 1 стандартну змінну, що еквівалентно збільшенню на 2,7 мМО/л). Опубліковано також інші докази, які підтримують той факт, що вищий рівень ТТГ корисний для людей похилого віку. В одному дослідженні, в якому взяли участь хворі 70–79 років, значення ТТГ у межах 4,5–7 мМО/л асоційовані з покращенням рухливості та серцево-судинної працездатності.

Метааналіз семи РКД (n=21 055) довів, що лікування гормонами ЩЗ пов'язано зі зменшенням кардіоваскулярної смертності в пацієнтів 65–70 років (ВР 0,54; 95% ДІ 0,37–0,80; p=0,002), але у хворих старшого віку подібні зміни були відсутні (ВР 1,05). Результати одного РКД (n=3092) свідчать, що кардіоваскулярні події в молодих пацієнтів, які приймали левотироксин або не отримували його, розвилися, відповідно, в 4,2 та 6,6% осіб (вірогідна різниця), тоді як у когорті доросліших хворих кардіоваскулярні події відзначалися у 12,7 та 10,7% пацієнтів (невірогідна різниця).

Хоча наведені докази далекі від ідеальних, вони переконливо підтверджують той факт, що корекція СКГ у молодих хворих сприяє покращенню загального стану серцево-судинної системи, тоді як у пацієнтів похилого віку може не принести користі або навіть заподіяти шкоду. Призначення

левотироксину літнім пацієнтам може бути небезпечним через можливий ризик надмірного лікування. В одному дослідженні протягом 7 років спостерігали за пацієнтами (n=1852), які отримували левотироксин і мали вихідні значення ТТГ 4–10 мМО/л. Учені аналізували функціональну активність ЩЗ кожні 6 місяців і встановили наявність епізодів еутиреозу, гіпо- та гіпертиреозу протягом періоду спостереження. Порівняно з періодами еутиреозу ВР смерті у хворих, які мали епізоди гіпотиреозу протягом 6 місяців, становив 1,05 (p=0,0009), ВР смерті в осіб із гіпертиреозом дорівнював 1,18 (p<0,0001). Тому вважається, що агресивне лікування СКГ у пацієнтів літнього віку зі вмістом ТТГ <10 мМО/л може бути шкідливішим, аніж відсутність лікування.

ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ ТТГ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗАМІСНУ ТЕРАПІЮ ГОРМОНАМИ ЩЗ

Метою лікування пацієнтів, які отримують замісну терапію гормонами ЩЗ, є нормальний рівень ТТГ, але будь-якому лікарю, котрий лікує гіпотиреоз, відомі пацієнти, в яких рівень ТТГ може бути підтриманий <1 мМО/л або в яких з'являються симптоми, зумовлені дефіцитом гормонів ЩЗ. На думку пацієнтів, які брали участь у несліпих дослідженнях, дози левотироксину, які сприяють м'якому зниженню рівня ТТГ, забезпечують оптимальний контроль симптомів гіпотиреозу.

Отже, метою лікування пацієнтів, які отримують левотироксин, є досягнення нормального рівня ТТГ. Слід використовувати нормативні значення ТТГ, скореговані за віком, щоб уникнути можливих ускладнень надмірного лікування пацієнтів літнього віку (рис. 2).

ПРИЙОМ ЛЕВОТИРОКСИНУ Є НЕДОСТАНИМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ?

Відомо, що період напіввиведення левотироксину становить тиждень, а час напіввиведення Т3 — менше доби; тому після прийому 10 мкг Т3 спостерігається підвищення концентрації Т3 у сироватці на 40%, вона на 30% перевищує верхню межу норми Т3 у сироватці крові, що характерно для пацієнтів із неушкодженою ЩЗ.

Доведено, що добовий ритм концентрації Т3 у сироватці крові має ранковий пік (приблизно о 4-й годині), який перевищує денний мінімум майже на 20%. Саме тому, призначаючи Т3, рекомендують імітувати фізіологічну секрецію гормону

та розподіляти добову дозу Т3 на ранкову та вечірню. У деяких випадках корекція СКГ може передбачати комбіноване призначення левотироксину та Т3.

ФАРМАКОЛОГІЯ: СУПРАФІЗІОЛОГІЧНІ ДОЗИ Т3

Досліджуються ефективність і безпечність прийому дуже високих (супрафізіологічних) доз Т3. Встановлено, що одночасний прийом супрафізіологічних доз Т3 й антидепресантів сприяє підвищенню настрою.

В інтернет-опитуванні пацієнтів, незадоволених монотерапією Т4, було констатовано, що висушений екстракт ЩЗ є добрим засобом для корекції рівня тиреоїдних гормонів. Екстракт ЩЗ зазвичай отримують із щитоподібної залози свиней; 60–65 мг екстракту містить 38 мкг Т4 та 9 мкг Т3, співвідношення Т4:Т3 становить 4:1, що значно нижче, ніж співвідношення цих гормонів у плазмі людини (14:1).

Метою лікування пацієнтів, які отримують комбіновану терапію Т4 та Т3, є спроба максимально точно імітувати нормальну фізіологічну роботу ЩЗ; застосування екстракту ЩЗ не здатне повністю відновити природну фізіологію тиреоїдних гормонів.

ЧИ Є ШКОДА ВІД ПРИЙОМУ СУПРАФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОЗ Т3?

Існує занепокоєння, що високі рівні Т3 можуть спровокувати виникнення серцевої аритмії у хворих літнього віку або мати несприятливі наслідки для скелета. За даними ретроспективного дослідження, в якому стан пацієнтів (n=400), що отримували препарат Т3, порівнювали із самопочуттям хворих, які протягом 17 років приймали препарат Т4 (n=33 955), не зафіксували вірогідної міжгрупової різниці щодо серцево-судинних захворювань, фібриляції передсердь, переломів, використання бісфосфонатів або статинів.



Висновки

Невдоволення хворих на гіпотиреоз, які отримують левотироксин, не є рідкістю. Надлишкове лікування симптоматичних пацієнтів із мінімальним СКГ, імовірно, спричиняє зростання кількості незадоволених пацієнтів. Надзвичайно низький цільовий рівень сироваткового ТТГ може бути шкідливим для пацієнтів літнього віку. Незважаючи на те що монотерапія левотироксином є основним методом лікування СКГ, вона не здатна повністю імітувати нормальну фізіологію, тому комбіноване

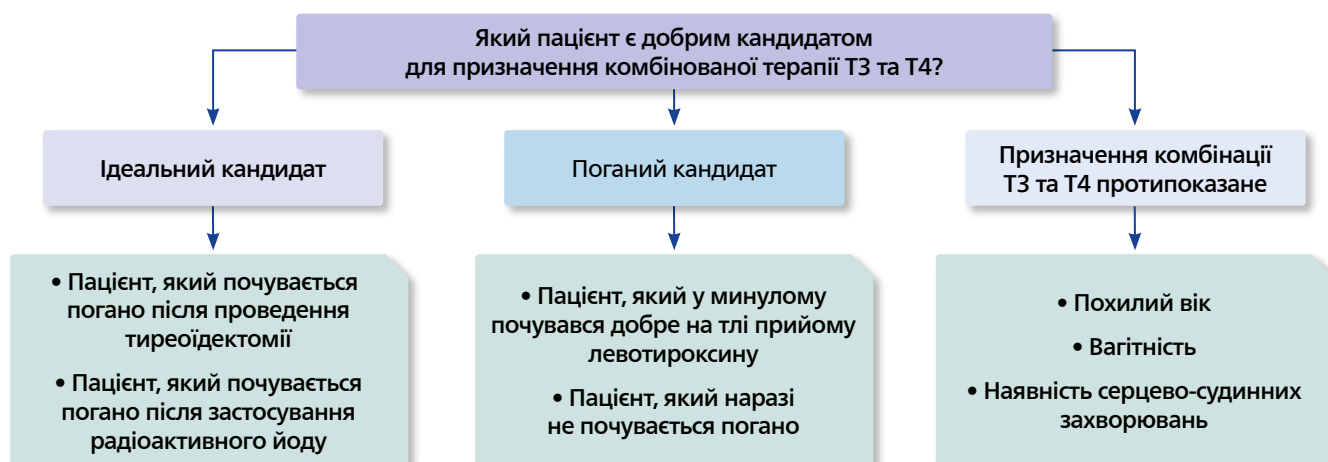


Рис. 3. Відбір хворих для проведення комбінованої терапії Т3 та Т4

застосування Т4 та Т3 стає дедалі популярнішим серед практичних лікарів.

У рекомендаціях АТА міститься таке положення: «Нині недостатньо доказів для підтримання рутинного призначення комбінованої терапії пацієнтам із первинним гіпотиреозом, які погано почуваються на тлі прийому левотироксину». Експерти ЕТА стверджують: «Вважається, що комбінована терапія Т4 та Т3 може розглядатись як експериментальний підхід у лікуванні пацієнтів, які отримують Т4 і мають постійні скарги». Жодна

з наведених настанов не містить рекомендацій щодо використання екстракту ЩЗ.

Ідеальним пацієнтом для призначення комбінованої терапії є хворий, який ніколи не почувався здоровим після тотальної тиреоїдектомії або радіоїодної абляції залози (рис. 3). Пацієнти, які раніше почувалися добре на монотерапії левотироксином, а тепер мають симптоми, навряд чи отримають користь від комбінованої терапії. Вагітним та особам похилого віку не варто призначати супрафізіологічні дози Т3.

Література

Ross D. S. Treating hypothyroidism is not always easy: when to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. *J. Intern. Med.* 2022; 291: 128–140.



Юлія Валеріївна БУЛДИГІНА

старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук

Актуальність даних, викладених у статті, зумовлена, з одного боку, зростанням кількості автоімунних захворювань щитоподібної залози, на тлі яких розвивається явний, субклінічний і транзиторний гіпотиреоз, а з іншого — низкою невирішених питань діагностики та лікування нетиреоїдної патології, яка може спричиняти субклінічний гіпотиреоз. Особливо важливими є адекватна діагностика та визначення стратегії лікування субклінічного гіпотиреозу в літніх людей, хворих на остеопороз і жінок у менопаузі. Мабуть, стратегія очікування в лікуванні субклінічного гіпотиреозу в багатьох випадках може бути виправданою. Правильною є теза щодо «використання нормативних значень ТТГ, скорегованих за віком, щоб уникнути можливих ускладнень надмірного лікування пацієнтів літнього віку», адже за стану екзогенного субклінічного гіпертиреозу, який може бути спричинений передозуванням препаратів левотироксину, значно зростає ризик розвитку незворотних серцево-судинних ускладнень. Окреме питання — це можливість використання комбінованих препаратів T4 + T3. Треба наголосити, що вже кілька років зазначена тема є актуальною, оскільки частина пацієнтів скаржиться на погане самопочуття, незважаючи на компенсацію гіпотиреозу. Наразі не отримано переконливих аргументів щодо переваг такого лікування над монотерапією левотироксином, але питання не знімається, й невдовзі ми можемо побачити низку клінічних досліджень комбінованих препаратів і їх порівняння з левотироксином. Найімовірніше, будуть розроблені показання для певних категорій пацієнтів, кому така терапія рекомендуватиметься. Поки що фахівці ETA не мають достатньої кількості доказів на користь комбінованої терапії, проте вже створена окрема робоча група експертів із Великої Британії, США й Австралії, які вивчатимуть це питання.

ЧИ МОЖЕ ІНТЕРВАЛЬНЕ ГОЛОДУВАННЯ ЗАСТОСОВУВАТИСЯ У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ?

Переклала та адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є поширеним метаболічним захворюванням, що характеризується гіперглікемією, спричиненою низкою факторів: порушенням секреції інсуліну, інсулінорезистентністю (ІР), зниженою утилізацією глюкози, надмірним виробленням глюкози у печінці та системним запаленням низького рівня [1]. Відповідно до статистичних даних Центрів з контролю та профілактики захворювань США, на діабет хворіють 34,2 млн жителів США (10,5% загальної популяції) [2]. ЦД спричиняє численні віддалені ускладнення, які сприяють підвищенню захворюваності та смертності. Так, діабет є провідною причиною ниркової недостатності, сліпоти та нетравматичної ампутації нижніх кінцівок у США [3].

Ускладнення ЦД можуть мати судинну і несудинну природу. Судинні ускладнення включають ретинопатію, набряк макули, моно- та полінейропатію, автономну дисфункцію, нефропатію, ішемічну хворобу серця, хвороби периферичних судин та інсульт, а несудинні — розлади з боку травної системи (гастропарез), зміни кольору шкіри, підвищений ризик інфекції, катаракту, глаукому, пародонтоз, втрату слуху [3]. На сьогодні завданнями лікування ЦД 2 типу є профілактика або відтермінування ускладнень і збереження якості життя пацієнта [4].

Пацієнтів із ЦД 2 типу слід заохочувати до зміни способу життя, у тому числі підвищення фізичної активності та зниження маси тіла. Для досягнення контролю рівня глюкози крові більшість пацієнтів потребують застосування лікарських препаратів [5]. Хоча добре відомо, що в основі ЦД 2 типу лежить ІР, значна кількість методів фармакотерапії цієї хвороби ґрунтується на забезпеченні більшої кількості інсуліну у пацієнта. Наприклад, такі препарати, як похідні сульфонілсечовини, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори дипептидилпептидази-4 та інсуліни, діють або шляхом

підвищення ендогенного вироблення інсуліну, або збільшення надходження екзогенного інсуліну. Таке лікування дозволяє зменшити гіперглікемію у цих пацієнтів. Однак концепція лікування хвороби, в основі якої лежить ІР, за допомогою збільшення вмісту інсуліну, може бути контрпродуктивною, оскільки з часом потреба у фармакотерапії зростає. Henry та співавт. [6] показали: інтенсивна інсуліно-терапія із досягненням суворого контролю глікемії в осіб з ЦД 2 типу призвела до того, що через 6 місяців лікування у всіх пацієнтів розвинулася значна гіперінсулінемія та зросла маса тіла.

Метою цього огляду є ретельний розгляд інтервального голодування (ІГ) як опції немедикаментозного лікування ЦД 2 типу за рахунок покращення чутливості до інсуліну. Аналізуючи лікувальну роль ІГ у пацієнтів з діабетом, слід звернути увагу на три гормони, які, імовірно, відіграють важливу роль у процесах контролю маси тіла, а саме — на інсулін та адипокіни лептин і адипонектин (рис. 1-3). Цей огляд має на меті пояснити вплив зазначених гормонів на розвиток ІР та ЦД 2 типу, а також сприятливі ефекти ІГ стосовно цих метаболічних маркерів.

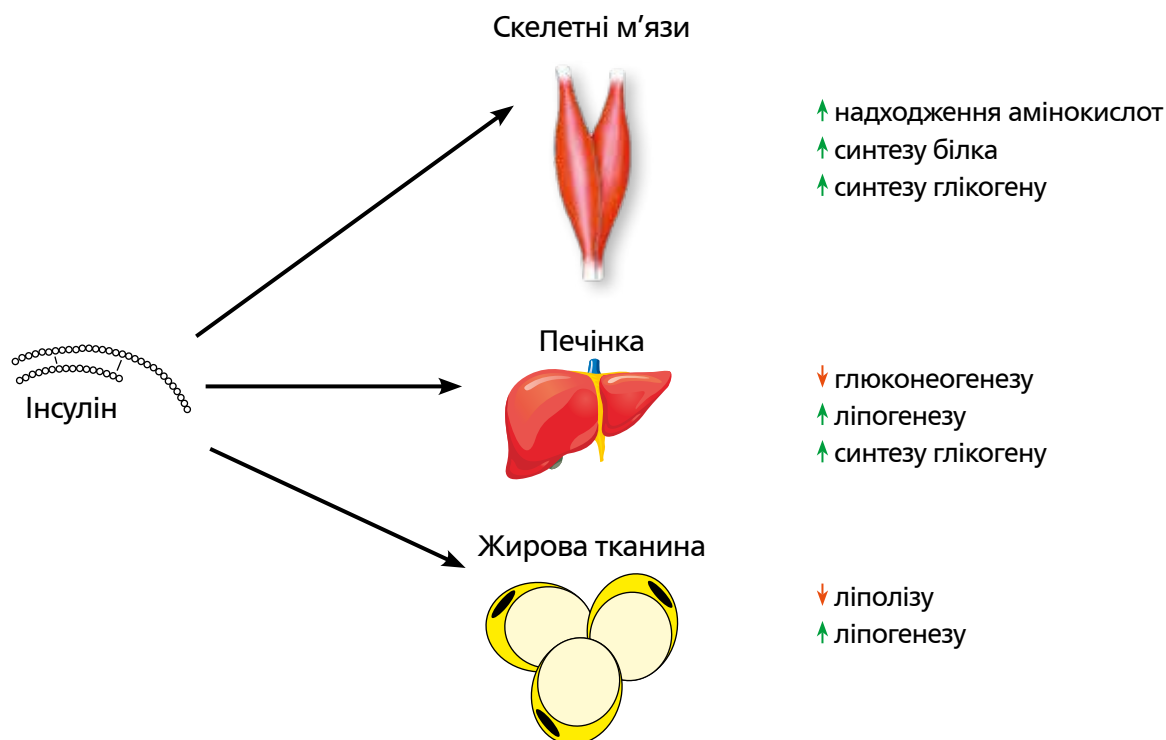


Рис. 1. Ефекти інсуліну у різних тканинах [7, 8]

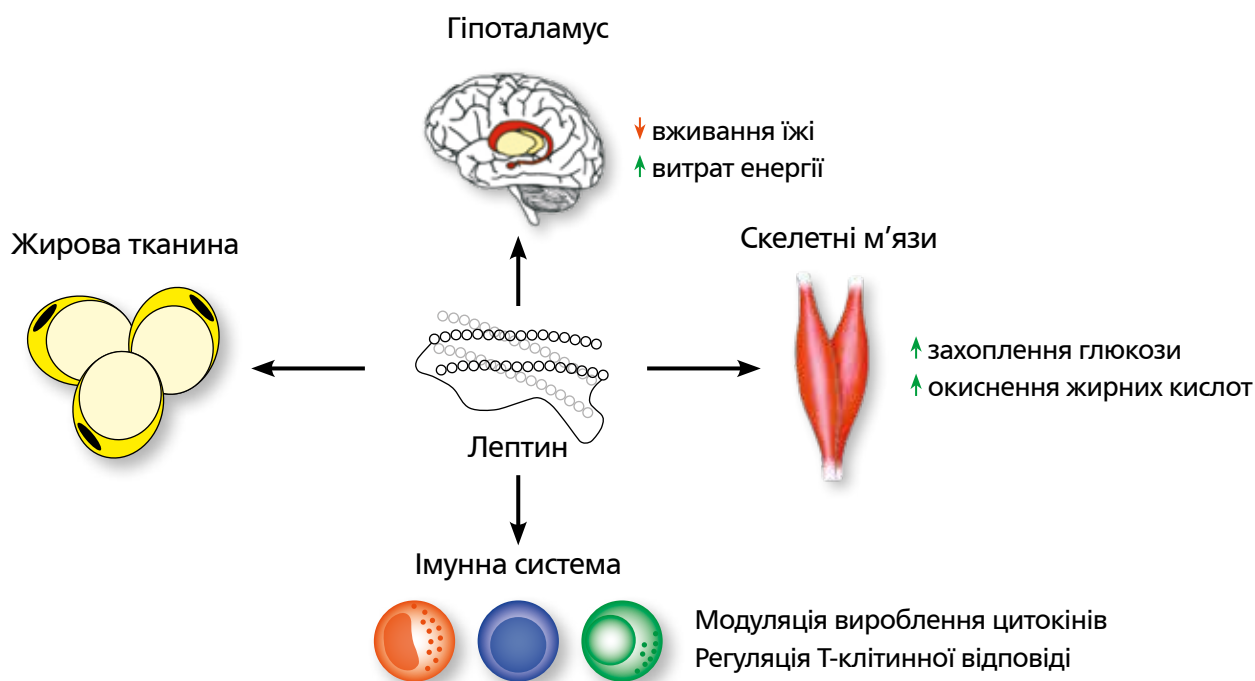


Рис. 2. Ефекти лептину [9, 10]

Було виконано огляд матеріалів баз даних PubMed, Google Scholar та Ovid MEDLINE за 1990–2020 рр., а також сайтів відповідних фахових організацій (Американська асоціація діабету, Європейська асоціація з вивчення діабету). В огляд були включені дослідження, присвячені трьом найбільш поширеним видам ІГ (повне голодування

через день, періодичне голодування, обмеження часового проміжку прийому їжі), які передбачали визначення глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), інсуліну натще, лептину чи адипонектину. При первинному пошуку було знайдено 6852 дослідження, 17 із яких було включено до детального огляду (табл. 1 та 2).

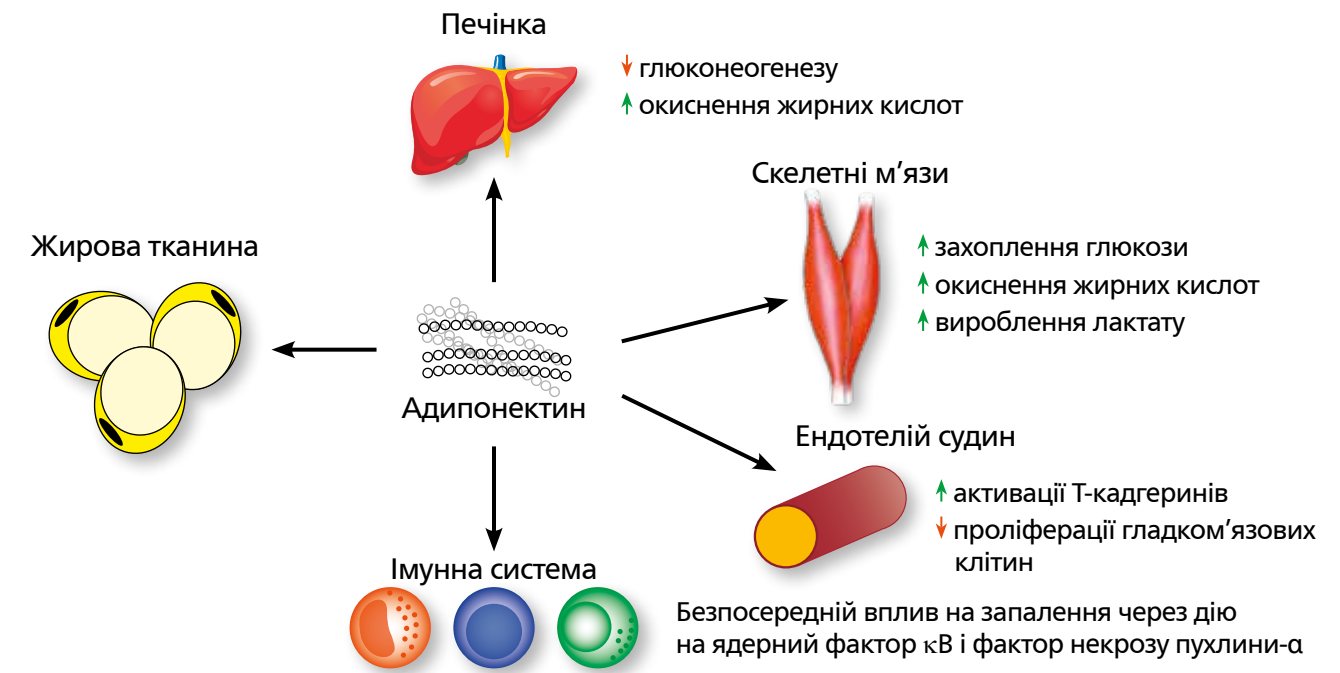


Рис. 3. Ефекти адипонектину [10]

Таблиця 1. Клінічні дослідження різних режимів голодування у пацієнтів із ЦД та без нього

Протокол ІГ, його опис	Автори, тривалість дослідження	Результат ІГ порівняно з початковим рівнем
Голодування через день (1 день голодування/ 1 день харчування без обмежень)	Trepanowski та співавт. [11]; 6 місяців	• Зниження маси тіла на 6,8% • Зниження рівня глюкози натще на 6,3% • Зниження вмісту інсуліну натще на 7,5% • Зниження індексу ІР НОМА на 2,49%
	Catenacci та співавт. [12]; 8 тижнів	• Зниження маси тіла на 8,2 кг • Зниження рівня глюкози натще на 6,0 мг/дл • Зниження вмісту лептину на 13,9 нг
	Bhutani та співавт. [13]; 12 тижнів	• Зниження маси тіла на 3 кг • Зниження рівня глюкози натще на 3% • Зниження вмісту інсуліну натще на 7%
	Bhutani та співавт. [14]; 8 тижнів	• Зниження маси тіла на 5,7 кг • Зниження вмісту лептину на 21% • Підвищення рівня адипонектину на 30%
	Varady та співавт. [15]; 12 тижнів	• Зниження маси тіла на 5,2 кг • Підвищення вмісту адипонектину на 0,7 мкг/мл • Зниження рівня лептину на 10 нг/мл
	Gabel та співавт. [16]; 12 місяців	• Зниження маси тіла на 8% • Зниження вмісту інсуліну натще на 52% • Зниження рівня глюкози натще на 3%
	Hoddy та співавт. [17]; 10 тижнів	• Зниження маси тіла на 3,5–4,1 кг (залежно від режиму ІГ) • Зниження ІМТ на 1,3–1,4 кг/м ² • Вміст глюкози натще, інсуліну та індекс ІР НОМА без статистично достовірних змін
Метод 5:2 (повне голодування у 2 непослідовних дні, 5 днів харчування без обмежень)	Carter та співавт. [18]; 12 тижнів	• Зниження HbA _{1c} на 0,7% • Зниження маси тіла на 8 кг
	Carter та співавт. [19]; 12 місяців	• Зниження маси тіла на 6,8 кг • Зниження вмісту HbA _{1c} на 0,3%
	Sundfor та співавт. [20]; 6 місяців	• Зниження маси тіла на 9,1 кг • Зниження рівня HbA _{1c} на 0,3%
	Corley та співавт. [21]; 12 тижнів	• Зниження маси тіла на 3,1–3,6 кг • Зниження ІМТ на 0,5–0,8 кг/м ² • Зниження вмісту HbA _{1c} на 0,6–0,7%

Протокол ІГ, його опис	Автори, тривалість дослідження	Результат ІГ порівняно з початковим рівнем
Харчування в обмежений проміжок часу (12–20 год утримання від їжі та 4–12 год, у які дозволено їсти, протягом доби)	Moro та співавт. [22]; 8 тижнів	- Зменшення жирової маси на 1,62 кг - Зниження вмісту глюкози натще на 10,72 мг/дл - Зниження рівня інсуліну натще на 1,01 мОД/мл - Підвищення вмісту адипонектину на 2,1 мкг/мл - Зниження рівня лептину на 0,3 нг/мл
	Sutton та співавт. [23]; 5 тижнів	- Зниження вмісту інсуліну натще на 0,4 мОД/л - Відсутність достовірних змін рівня глюкози натще
	Hutchison та співавт. [24]; 1 тиждень	- Зниження глікемічної відповіді на тестову страву на 36% - Відсутність достовірного зниження маси тіла
	Cienfuegos та співавт. [25]; 8 тижнів (харчове вікно 4 год)	- Зниження маси тіла на 3,2% - Зниження вмісту глюкози натще на 5,0 мг/дл - Зниження рівня інсуліну натще на 2,3 мМО/мл - Зниження індексу ІР НОМА на 29% - Зниження вмісту HbA_{1c} на 0,2%
	Cienfuegos та співавт. [25]; 8 тижнів (харчове вікно 6 год)	- Зниження маси тіла на 3,2% - Зниження вмісту глюкози натще на 2,3 мг/дл - Зниження рівня інсуліну натще на 1,9 мМО/мл - Зниження індексу ІР НОМА на 12% - Зниження вмісту HbA_{1c} на 0,2%

Примітка: ІМТ — індекс маси тіла.

Таблиця 2. Клінічні випадки та серії випадків ІГ у пацієнтів із ЦД 2 типу

Протокол ІГ, його опис	Автори, тривалість дослідження	Результат ІГ порівняно з початковим рівнем
Голодування через день (1 день голодування/ 1 день харчування без обмежень)	Furmlі та співавт. [26]; 7 місяців	- Зниження вмісту HbA_{1c} на 4% - Зниження маси тіла на 10 кг
	Furmlі та співавт. [26]; 11 місяців	- Зниження рівня HbA_{1c} на 0,8–1,2% - Зниження маси тіла на 9,0–10,6 кг
	Lichtash та співавт. [27]; 14 місяців	- Зниження вмісту HbA_{1c} на 3,5% - Зниження маси тіла на 1,8 кг

Що таке ІГ?

Протягом останнього часу ІГ стало популярним методом покращення якісного складу тіла та метаболічного здоров'я [28, 29]. Поняття «інтервальне голодування» стосується патернів харчування, побудованих на принципі відмови від їжі або споживання дуже малої кількості калорій протягом від 12 год до кількох днів на регулярній основі [28]. Виділяють кілька різних режимів ІГ. Одним із таких режимів є голодування через день, при якому дні голодування чергуються з днями споживання їжі без жодних обмежень [29]. Іншим методом є періодичне голодування, при якому слід голодувати протягом 1–2 днів на тиждень (в літературі часто називають голодуванням 5:2 або 6:1) [29]. Найбільш поширеним методом є харчування, обмежене у часі: вживання їжі дозволено лише у певний час доби (харчове вікно), який, зазвичай, становить 4–8 год [29]. Схеми найбільш вивчених режимів ІГ представлені на рисунку 4.

ІГ, зниження маси тіла та контроль апетиту

Ожиріння є значущим фактором ризику розвитку ЦД 2 типу. Наявні кілька механізмів розвитку ІР в осіб з ожирінням, які включають хронічне

системне запалення й ектопічне накопичення ліпідів [7, 9, 30, 31].

Вісцеральна жирова тканина функціонує як паракринний та ендокринний орган, секретуючи адипокіни [10]. Ці адипокіни є або прозапальними агентами, які спричиняють хронічне запалення низького рівня, як-от лептин, або протизапальними молекулами, як-от адипонектин [10]. Відомо, що лептин відіграє роль у регуляції маси тіла за рахунок активації сигнальних шляхів у гіпоталамусі та інших ділянках мозку із пригніченням вживання їжі та збільшенням витрат енергії [9]. Прозапальні ефекти лептину, імовірно, опосередковані його роллю у виробленні інтерлейкіну-6, який індукує синтез С-реактивного білка у печінці та збільшення експресії прозапального фактора некрозу пухлини- α [10]. Примітно, що у пацієнтів із високим ІМТ та ІР часто спостерігають підвищений рівень лептину. Це може свідчити про те, що в осіб з ожирінням та ІР розвивається і лептинорезистентність [10].

Адипонектину, навпаки, притаманні антидіабетичний і протизапальний ефекти. Адипонектин діє на численні рецептори, спричиняючи посилене окиснення жирних кислот у скелетних м'язах і печінці, зменшуючи глюконеогенез у печінці та підвищуючи захоплення глюкози [10]. Цей гормон також чинить протизапальний ефект за рахунок

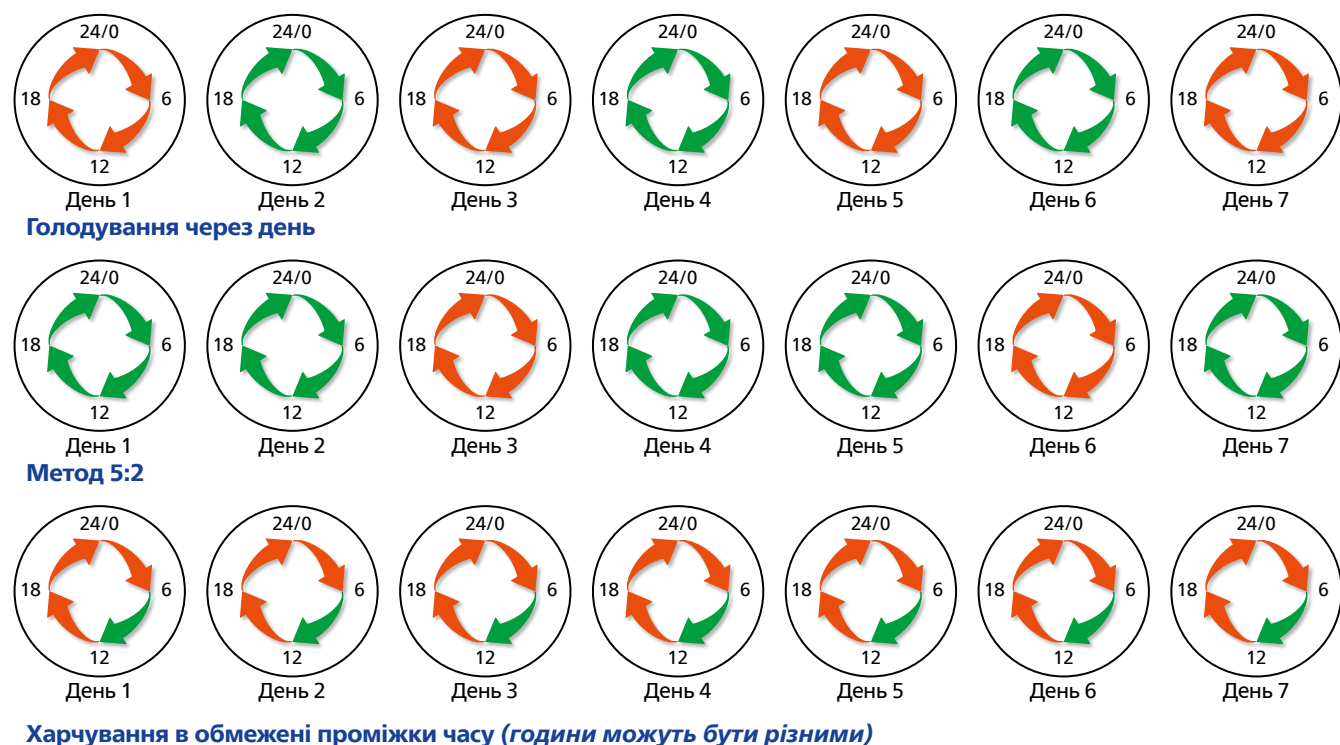


Рис. 4. Режими ІГ

безпосереднього впливу на запальні клітини, ядерний фактор κB та фактор некрозу пухлини- α [10]. У міру накопичення вісцерального жиру рівень адипонектину знижується [10]. López-Jaramillo та співавт. виконали огляд літератури з метою визначення рівнів лептину й адипонектину у пацієнтів із метаболічним синдромом. Було з'ясовано, що у пацієнтів з метаболічним синдромом, який включає ожиріння та ІР, дисбаланс рівнів лептину й адипонектину сприяє метаболічним змінам та підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу [10]. Примітно, що у кількох дослідженнях продемонстровано, що ІГ, навіть за відсутності втрати жирової маси, призводило до зниження рівня лептину та підвищення рівня адипонектину, внаслідок чого зростала чутливість до інсуліну [32].

Давно відомо, що обмеження калорійності раціону може зменшувати масу тіла та покращувати метаболічне здоров'я [33]. Larson-Meyer та співавт. [34] продемонстрували, що зменшення спожитих калорій на 25% за допомогою дієти або поєднання дієти із фізичним навантаженням сприяє підвищенню інсуліночутливості в осіб з надлишковою масою тіла та нормальною толерантністю до глюкози. Однак у дослідженні за участю осіб з тяжким ожирінням встановлено, що людям дуже складно дотримуватися щоденного обмеження калорій протягом тривалого часу [28]. Показано, що ІГ здатне зменшувати вираженість метаболічних факторів ризику, покращувати якісний склад тіла та сприяти зменшенню маси тіла в осіб з ожирінням [28, 35, 36]. Ці сприятливі ефекти частково

зумовлені зсувом метаболізму з утилізації глюкози до утилізації жирних кислот і кетонів. Унаслідок цієї метаболічної перебудови організм переходить від синтезу та накопичення ліпідів до їх мобілізації [28]. Помірний енергодефіцит, який має місце при ІГ, сприяє зменшенню вмісту жирової тканини в цілому та вісцерального жиру зокрема [12, 17]. Таке зменшення зумовлює нормалізацію рівнів лептину та адипонектину, збільшення чутливості до гормональних впливів, покращення контролю апетиту та зниження рівня хронічного запалення, одночасно впливаючи на кілька факторів ризику розвитку ЦД 2 типу.

● ІГ та чутливість до інсуліну

Інсулін відіграє роль у гомеостазі глюкози завдяки впливу на накопичення й утилізацію глюкози. Однак ефекти інсуліну не обмежуються контролем гомеостазу глюкози. Крім цього, інсулін бере участь у стимуляції синтезу ДНК і РНК, рості та диференціації клітин, надходженні у клітину амінокислот, синтезі білків і пригніченні їх руйнування, стимуляції ліпогенезу та пригніченні ліполізу [8].

При ІР для досягнення глюкозознижувальної відповіді необхідний вищий рівень інсуліну у циркулюючій крові, ніж при нормальній чутливості до цього гормону. У зв'язку з цим ІР є основною патогенетичною ланкою ЦД 2 типу [7]. Регулюючи гомеостаз глюкози, інсулін діє передусім на рецептори скелетних м'язів, печінки та білої жирової тканини [7]. Основними ланками патогенезу ІР

є підвищений вміст жиру й асоційоване із цим хронічне запалення [7].

Як було описано раніше, ІГ може знижувати вміст жирової тканини та, відповідно, ступінь ІР за рахунок зменшення кількості спожитих калорій і метаболічного перепрограмування. Крім того, зниження надходження енергії та нутрієнтів, яке досягається шляхом зменшення кількості спожитих калорій, сприяє більш здоровому старінню та зменшенню тягаря хронічних хвороб через посилення активації АМФ-активованої протеїнкінази (ААПК) [37]. Підвищений рівень інсуліну внаслідок збільшеного надходження енергії або ІР призводить до активації медіаторів, які, навпаки, пригнічують ААПК. Роль ААПК у підвищенні чутливості до інсуліну найкраще відображають ефекти метформіну, який сприяє активації ААПК та знижує рівень глюкози при ЦД 2 типу [37]. Таким чином, зменшення надходження калорій при ІГ призводить до тривалого зниження продукції інсуліну та збільшення рівня ААПК, що забезпечує покращення чутливості до інсуліну та нормалізацію гомеостазу глюкози.

● **ІГ як метод лікування ЦД 2 типу**

У дослідженнях продемонстровано, що ІГ може стати потенційним методом лікування діабету (табл. 1 та 2). Дані систематичного огляду й мета-аналізу Cho та співавт. [32], що включав пацієнтів із предіабетом і нормальною толерантністю до глюкози, засвідчили, що через 4–24 тижні ІГ ІМТ учасників знизився на 0,75 кг/м² порівняно з таким у контрольній групі. У групі ІГ також виявлено достовірне зниження рівня лептину та глюкози натще [32]. Furmli та співавт. спостерігали за трьома пацієнтами з ЦД 2 типу протягом кількох місяців ІГ у режимі трьох 24-годинних голодувань на тиждень. Упродовж цих місяців у всіх пацієнтів виявлено достовірне зниження рівня HbA_{1c} та маси тіла; усім їм вдалося припинити лікування інсуліном [26]. Carter та співавт. [19] порівняли два режими ІГ (вживання 500–600 ккал/добу 2 дні на тиждень + звичайне харчування в інші дні та постійне вживання зменшеної кількості калорій на рівні 1200–1500 ккал/добу) у 137 дорослих із ЦД 2 типу. Через 12 місяців ІГ у обох групах спостерігали однакове зниження вмісту HbA_{1c}, однак більш виражене зниження маси тіла супроводжувало перший режим. У схожому дослідженні Gabel та співавт. [16] порівнювали режим інтермітуючого ІГ (чергування вживання 25% калорій, необхідних для задоволення енергетичних потреб, із вживанням 125% калорій) та постійне обмеження надходження енергії (75% калорій, необхідних для задоволення енергетичних потреб, щоденно). Через 12 місяців

зміни маси тіла, ІМТ та маси жирової тканини у цих групах були однаковими, але достовірне зниження рівня інсуліну натще (на 44%; $p < 0,05$) та індексу ІР HOMA (на 53%; $p < 0,05$) мало місце лише у групі обмеження калорійності через день [16].

● **Призначення ІГ в умовах клінічної практики**

Хоча голодування через день та періодичне голодування продемонстрували високу ефективність у покращенні метаболічних факторів ризику, переконати пацієнта на 24 год відмовитися від їжі або різко зменшити сумарну калорійність раціону може бути складно. Значна частина людей їдять основні страви тричі на день та часто перекушують. Крім того, більшість соціальних заходів також передбачають вживання їжі. Тривале уникнення соціальних заходів з метою дотримання режиму харчування може стати тягарем для пацієнтів і негативно вплинути на їхню прихильність до лікування. У пацієнтів, які переходять на ІГ, на початку можуть спостерігатися такі симптоми, як голод і дратівливість, хоча ці симптоми зазвичай зникають впродовж перших 30 днів нового режиму харчування [38]. Таким чином, доцільно впроваджувати ІГ поступово, у формі обмеження часового проміжку, під час якого можна вживати їжу. Наприклад, клініцисти можуть рекомендувати пацієнтам відмовлятися від вживання їжі протягом 12 год на добу, зазвичай уночі, як-от з 19:00 до 7:00. Коли пацієнт адаптується до такого режиму харчування, можна збільшити обмеження, призначивши 16-годинне голодування та 8-годинне харчове вікно або 20-годинне голодування та 4-годинне харчове вікно. Пацієнт може сам обирати час доби, у який він зможе споживати їжу, що збільшує прихильність до ІГ. Зрештою, після адаптації до такого режиму можна переходити до повного голодування через день (рис. 5).

Розглядаючи застосування голодування в осіб з діабетом, слід врахувати кілька нюансів. По-перше, необхідно обговорити з пацієнтом потенційні ризики та питання безпеки. Пацієнти, які лікуються інсуліном або препаратами сульфонілсечовини, мають постійно перебувати під контролем лікуючого лікаря з метою профілактики гіпоглікемії [39]. За даними досліджень, дотримання протоколів ІГ супроводжується зниженням потреби в інсуліні, тому лікар має суворо контролювати рівень глюкози крові та пристосовувати дози препаратів до нового режиму харчування. Контроль може здійснюватися за допомогою щотижневої або щодвотижневої перевірки щоденників маси тіла та рівня глюкози, які пацієнт веде в електронному



Рис. 5. Приклад призначення ІГ

форматі та надсилає лікареві. Необхідно також моніторувати потенційний дефіцит вітамінів і мінералів та білка, хоча ці розлади є малоймовірними [39], та за потреби призначати відповідні добавки. Потрібно пояснити пацієнтам важливість належного вживання води, оскільки частина рідини надходить в організм з їжею, а при зменшенні кількості їжі може розвинути зневоднення.

Голодування не рекомендоване вагітним і жінкам, які годують груддю, особам похилого віку, пацієнтам з імунодефіцитом, гіпоглікемією й особам з розладами харчової поведінки [39].

Висновки

Лише у США на ЦД 2 типу хворіють 34,2 млн осіб. Ця патологія асоційована зі значною захворюваністю та смертністю [1]. Хоча наріжним

каменем діабету є ІР, більшість фармакопрепаратів для лікування цього захворювання сприяють підвищенню рівня інсуліну з метою досягнення кращого контролю глікемії. Це спричиняє такі несприятливі наслідки, як збільшення маси тіла, наростання ІР, підвищення рівня лептину та зниження рівня адипонектину.

Популярність ІГ як дієтологічного методу покращення якісного складу тіла та метаболічного здоров'я продовжує зростати [28, 29]. ІГ також є багатообіцяючим методом лікування ЦД 2 типу. Ефективність ІГ у цьому випадку може бути опосередкована його здатністю знижувати масу тіла, зменшувати ІР та чинити сприятливий вплив на концентрацію лептину й адипонектину [32]. Лікарі мають бути обізнані з перевагами ІГ у лікуванні ЦД 2 типу, що дозволить їм допомогти своїм пацієнтам у боротьбі з прогресуванням цієї хвороби.

Література

1. Albosta M., Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021; 7, 3. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00116-1>.



Анастасія Соколова

лікар-ендокринолог першої категорії,
лікар-дієтолог, Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

Цукровий діабет 2 типу — неінфекційна епідемія сучасного світу, тому дуже важливим є пошук ефективних методів компенсації та лікування цього захворювання.

Одним із базових принципів лікування є застосування немедикаментозних заходів, яке включає правильне харчування. Правильне харчування людей з ЦД 2 типу впливає не тільки на показники глікемії, а й на масу тіла. Одним з ефективних сучасних методів нормалізації маси тіла є ІГ.

ІГ — це узагальнене поняття режиму харчування. В основі ІГ лежить принцип чергування періодів прийому їжі з періодами голодування. Як і у всіх принципах і схемах харчування, ІГ має низку безумовних переваг і недоліків. Основною безумовною перевагою цього методу, на мою думку, є вироблення правильних харчових звичок. Адже ІГ — це не тільки про їжу, а й про самоорганізацію та дисципліну, що є важливим кроком у компенсації ЦД 2 типу. Якщо говорити про ефективність ІГ з медичної точки зору, то є дані про його позитивний вплив на масу тіла, рівень глікозильованого гемоглобіну, показники глюкози, рівень лептину. При ІГ людина переходить на субкалорійне харчування (через обмеження часу для вживання їжі), що зумовлює ефективну нормалізацію маси тіла, підвищення чутливості до інсуліну та нормалізацію глікемічної кривої. Крім того, вживання їжі в конкретно визначений час і періоди голодування підвищують чутливість до лептину, тим самим покращується функція центру голоду та насичення у ядрах гіпоталамуса.

Якщо говорити про недоліки методу, то слід відмітити труднощі, з якими стикається пацієнт під час ІГ.

ПО-ПЕРШЕ, це збалансованість раціону під час такого режиму. Адже коли є часове обмеження вживання їжі, то потрібно більш ретельно слідкувати за вітамінним та мікроелементним складом тарілки на кожний прийом їжі. Зменшення обсягу, калорійності їжі та кількості прийомів їжі не має впливати на якісний склад раціону.

ПО-ДРУГЕ, дуже поширена думка, що у «неголодні» дні вживання їжі не має обмежень.

Але це не зовсім так. Переїдання, одночасне вживання великої кількості продуктів, що містять швидкі вуглеводи, впливатимуть на показники глікемії і сприятимуть декомпенсації захворювання. Крім того, правильне збалансоване харчування осіб із ЦД 2 типу є обов'язковою складовою лікування. На жаль, не завжди ІГ є комфортним режимом харчування на всі випадки життя.

ПО-ТРЕТЄ, є група пацієнтів з ЦД 2 типу, яким не рекомендоване дотримання «голодних» днів з ендокринологічної точки зору. Вкрай важливим є щоденне споживання їжі для тих, хто перебуває на інсулінотерапії або терапії препаратами сульфонілсечовини.

Адже голод підвищує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії, яка є небезпечним загрозливим станом для хворого на ЦД.

Оскільки ЦД 2 типу є хронічним захворюванням, то і компенсацію потрібно підтримувати постійно. Бажано обирати саме той режим харчування, якого пацієнт зможе дотримуватися весь час. Якщо цим режимом харчування стане ІГ, то краще перебувати під ретельним наглядом ендокринолога-дієтолога, який при необхідності допоможе скоригувати раціон чи терапію.



Любов Костянтинівна Соколова

доктор медичних наук, керівник відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

Американська діабетична асоціація (ADA) нещодавно опублікувала свої Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті 2022 року. Цей документ оновлюється щороку в січні Комітетом з професійної практики (PPC) ADA, який розглядає останні дослідження та консультується з експертами з даної теми. Мета — надати медичним працівникам, дослідникам, страховим компаніям, людям із цукровим діабетом та їхнім близьким рекомендації щодо діагностики та лікування цукрового діабету. Оновлення цього року зосереджені на скринінгу, запобіганні ускладнень, використанні технологій та індивідуалізації лікування цукрового діабету. ADA знизила вік для скринінгу на преддіабет і діабет 2 типу до 35 років, пропонує заохочувати медичних працівників індивідуалізувати догляд і рекомендувала вакцини проти COVID-19 для всіх дорослих з діабетом. Додані нові рекомендації щодо скринінгу для вагітних жінок і тих, хто планує вагітність. Жінки, які мають ризик розвитку цукрового діабету і планують завагітніти, повинні пройти обстеження перед зачаттям або, якщо вони не обстежені до зачаття, до 15 тижнів вагітності. Стандарти також закликають медичних працівників розглянути можливість скринінгу всіх жінок, хто зараз вагітні або планують завагітніти, незалежно від ризику діабету. ADA розширила рекомендації щодо безперервного моніторингу глюкози (CGM), використання часу в діапазоні у дорослих, а також щодо використання CGM та автоматичної доставки інсуліну (помпи) у дітей. Рекомендації також включають застосування технологій в менеджменті діабету в умовах лікарні. Рекомендації щодо лікування зайвої ваги або ожиріння тепер включають Wegovy (семаглутид 2,4 мг) як ефективну терапію для контролю ваги людям із цукровим діабетом 2 типу та підкреслюють важливість якості їжі над кількістю. Ці оновлення опубліковані в розділі 8 рекомендацій щодо лікування діабету ADA 2022 року. Пропонуємо вам прочитати ці оновлення і принаймні проглянути всі розділи, щоб побачити, що є найновішим і, сподіваюся, цікавим з точки зору лікування наших пацієнтів з цукровим діабетом. Впевнена, чим більше люди знають, тим краще вони роблять.

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ АМЕРИКАНСЬКОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ (2022): ЩО НОВОГО?

Переклала та проаналізувала
канд. мед. наук Ольга КОРОЛЮК

РОЗДІЛ 1. Покращення догляду та зміцнення здоров'я населення

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S001>)

Додано інформацію щодо онлайн-платформ підтримки поведінкових змін і добробуту, обговорення вартості ліків і цілей лікування, поняття розрахунків, які стосуються здоров'я, та їхньої ролі в профілактиці й лікуванні цукрового діабету (ЦД), розширено перелік громадських медичних працівників.

РОЗДІЛ 2. Класифікація та діагностика ЦД

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S002>)

Містить нові рекомендації 2.4 та 2.12 щодо адекватного споживання вуглеводів перед оральним глюкозотолерантним тестом (ОГТТ).

Нове

2.4,
2.12

Упродовж 3 днів до ОГТТ як скринінг на діабет треба забезпечити достатнє споживання вуглеводів принаймні 150 г/добу (**A**).

Оновлено обговорення методів визначення HbA_{1c} для діагностики ЦД. До переваг HbA_{1c} порівняно з глікемією натще й ОГТТ віднесено зручність (не потребує голодування), менший вплив щоденних коливань під час стресу, змін дієти або хвороби. Хоча 2009 року HbA_{1c} додано до діагностичних критеріїв діабету для посилення скринінгу, його рівень $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) діагностує лише 30% випадків діабету, виявлених за допомогою HbA_{1c} , глікемії натще та через 2 години після навантаження. Іншими недоліками визначення HbA_{1c} є вища вартість, обмежена доступність, недосконала кореляція із середнім рівнем глюкози в певних ситуаціях.

- 2.1** Щоб не пропустити діабет та уникнути помилкового діагнозу, тест HbA_{1c} виконують методом, сертифікованим NGSP (www.ngsp.org) і стандартизованим DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) **(B)**.
- 2.2** Невідповідність між рівнями HbA_{1c} і глюкози в плазмі крові підвищує ймовірність впливу методу визначення. Треба розглянути можливість використання іншого методу визначення HbA_{1c} або глікемічних діагностичних критеріїв діабету **(B)**.
- 2.3** Стани, пов'язані зі зміною зв'язку між HbA_{1c} і глікемією, як-от гемоглобінопатії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, вагітність (II-III триместри), післяпологовий період, лікування ВІЛ інгібіторами протеази та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, гемодіаліз, нещодавня втрата чи переливання крові, залізодефіцитна анемія, лікування еритропоетином, потребують застосування лише глікемічних критеріїв для діагностики діабету **(B)**.

Оновлено рекомендації підрозділу «Діабет 1 типу» згідно з даними Консенсусного звіту Американської діабетичної асоціації (ADA) / Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) (<https://doi.org/10.2337/dci21-0043>).

- 2.5** Скринінг безсимптомного діабету 1 типу шляхом визначення автоантитіл до інсуліну, декарбоксилази глутамінової кислоти, острівцевого антигену-2 чи транспортера цинку-8 поки що рекомендується застосовувати в дослідженнях і розглядати як варіант для першого члена сім'ї пробанда з ЦД 1 типу **(B)**.
- 2.6** Поява чи персистенція множинних острівцевих автоантитіл є чинником ризику клінічного діабету й може бути показанням для втручання в умовах клінічного дослідження або скринінгу II стадії ЦД 1 типу **(B)**.

Змінено вік початку скринінгу діабету й оновлено рекомендацію 2.24.

- 2.9** Скринінг предіабету та діабету треба починати у віці 35 років **(B)**.
- 2.24** Діти та молодь без типових ознак ЦД 1 або 2 типу, які часто мають сімейний анамнез діабету в кількох поколіннях, що вказує на автосомно-домінантну модель успадкування, повинні пройти генетичне тестування на ЦД, який виникає в молодих людей із початком зрілості **(A)**.

Запропоновано дві стратегії скринінгу гестаційного діабету (рис. 1) та оновлено відповідні рекомендації.



Рис. 1. Скринінг і діагностика гестаційного діабету

2.26a Серед жінок, які планують вагітність, перевірте осіб із чинниками ризику **(В)**, розгляньте можливість тестування всіх жінок із недіагнованим ЦД **(Е)**.

2.26b Якщо скринінг не проводився до зачаття, перевірте жінок із чинниками ризику до 15 тижнів вагітності **(В)**, розгляньте можливість тестування всіх жінок із недіагнованим ЦД впродовж першого пренатального візиту за стандартними діагностичними критеріями **(Е)**.

2.26c Жінки з ЦД повинні отримувати відповідне лікування **(А)**.

2.26d До 15 тижнів проведіть скринінг на аномальний метаболізм глюкози, щоб виявити жінок із високим ризиком несприятливого впливу на вагітність і неонатальні результати, потребою інсуліну та високим ризиком гестаційного діабету в пізніші терміни **(В)**. Лікування може принести певну користь **(Е)**.

2.26e Скринінг на ранні порушення метаболізму глюкози треба проводити за такими критеріями: глюкоза плазми натще — 110-125 мг/дл (6,1 ммоль/л) або HbA_{1c} — 5,9-6,4% (41-47 ммоль/моль) **(В)**.

2.27 Проводьте скринінг на гестаційний діабет на 24-28-му тижні у вагітних, якщо під час поточної вагітності раніше не виявлено діабету або високого ризику порушень метаболізму глюкози **(А)**.

2.28 Жінкам із гестаційним діабетом скринінг на предіабет або діабет треба проводити через 4-12 тижнів після пологів шляхом ОГТТ (75 г глюкози) та діагностичних критеріїв для невагітних осіб **(В)**.

2.29 Жінкам із гестаційним діабетом в анамнезі показано довічний скринінг на діабет або предіабет принаймні що 3 роки **(В)**.

2.30 Жінкам із гестаційним діабетом в анамнезі та встановленим предіабетом показано інтенсифікацію способу життя та/або метформін для запобігання діабету **(А)**.

Нова назва

РОЗДІЛ 3. Профілактика чи відтермінування ЦД 2 типу та супутніх захворювань

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S003>)

Змінено рекомендації 3.1, 3.2 та 3.6.

3.1 Моніторинг розвитку ЦД 2 типу в осіб із предіабетом треба проводити принаймні щороку, індивідуально змінюючи підхід за оцінкою ризик/користь **(Е)**.

3.2 Дорослим із високим ризиком ЦД 2 типу та надмірною масою тіла / ожирінням рекомендовано інтенсивну програму зміни способу життя (наприклад, DPP — Програма профілактики діабету) для досягнення та підтримки втрати 7% від початкової маси тіла та помірну фізичну активність (швидка хода) принаймні 150 хвилин на тиждень **(А)**.

3.6 Терапію метформіном для профілактики ЦД 2 типу треба розглянути в дорослих із предіабетом, особливо віком 25-59 років з індексом маси тіла $\geq 35 \text{ кг/м}^2$, рівнями глюкози в плазмі натще $\geq 110 \text{ мг/дл}$ й $\text{HbA}_{1c} \geq 6,0\%$, а також у жінок із попереднім гестаційним діабетом **(А)**.

Додано новий підрозділ і рекомендацію щодо догляду, орієнтованого на пацієнта.

Нове

3.9 У дорослих із високим ризиком ЦД 2 типу й надмірною масою тіла / ожирінням цілі догляду мають включати втрату маси тіла чи запобігання її збільшенню, мінімізацію прогресування гіперглікемії й увагу до серцево-судинного ризику та супутніх захворювань **(В)**.

РОЗДІЛ 4. Комплексна медична оцінка й оцінка супутніх захворювань

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S004>)

До підрозділу «Імунізація» додано більше інформації та доказів щодо вакцини проти грипу для людей із ЦД та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Додано інформацію про вакцинацію від коронавірусної хвороби (COVID-19). На серпень 2021 р. у США дозволено три вакцини для запобігання симптоматичній COVID-19 у дорослих і певних груп дітей, включно з хворими на ЦД: дві мРНК-вакцини від Pfizer/BioNTech і Moderna, а також векторна вакцина від Janssen із рекомбінантним, некомпетентним до реплікації аденовірусом серотипу 26 (табл. 1).

Табл. 1. Доступні вакцини від COVID-19

Вакцина	Дозування	Показання	Докази
Pfizer/BioNTech	2 дози через 21 день	Вік ≥12 років	1 ст.
Moderna	2 дози через 21 день	Вік ≥18 років	1 ст.
Janssen	1 доза	Вік ≥18 років	2 ст.

З'являються докази щодо ефективності змішування вакцин. Нещодавно рекомендовано бустер Pfizer/BioNTech для осіб похилого віку та тих, хто має хронічні хвороби, зокрема й діабет. Вакцина проти COVID-19, імовірно, стане звичайною частиною щорічного плану профілактики для людей із діабетом.

Підрозділ «Неалкогольна жирова хвороба печінки» містить заклик до дій (<https://doi.org/10.2337/dci21-0020>), розроблений після конференції Американської гастроентерологічної асоціації, присвяченої цій проблемі (табл. 2).

Табл. 2. Ведення пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки (НАЖХП) і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ)

	Модифікація способу життя	Печінкова фармакотерапія	Лікування діабету	Зниження серцево-судинного ризику
НАЖХП	+	-	Стандартне	+
НАСГ, фіброз 0-1 ст. (F0-F1)	+	-	Стандартне	+
НАСГ, фіброз 2-3 ст. (F2-F3)	+	+	Піоглітазон, семаглутид	+
НАСГ, цироз (F4)	+	+	Індивідуалізоване	+

4.10

Пацієнтів із ЦД 2 типу / предіабетом і підвищеним умістом печінкових ферментів (АЛТ) або жирковою дистрофією печінки під час ультразвукового дослідження треба обстежити на наявність НАСГ і фіброзу печінки **(С)**.

РОЗДІЛ 5. Сприяння зміні поведінки та добробуту для покращення результатів здоров'я

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S005>)

До підрозділу «Освіта та підтримка самостійного лікування діабету» додано рекомендацію 5.5.

Нове**5.5**

Цифровий коучинг і заходи цифрового самоуправління можуть бути ефективними методами навчання та підтримки з питань самоконтролю ЦД **(В)**.

Підрозділ «Вуглеводи» наголошує на якості вуглеводів, доказах щодо змішаного харчування, дозуванні інсуліну та впливі на глікемію; рекомендацію 5.15 доповнено ціллю для харчових волокон.

5.15

У споживанні вуглеводів треба підкреслювати джерела вуглеводів, багаті на поживні речовини, з високим умістом клітковини (принаймні 14 г на 1000 ккал) і мінімальною обробкою. Плани харчування мають робити акцент на некрохмалистих овочах, фруктах і цільнозернових продуктах, а також на молочних продуктах із мінімальним додаванням цукру **(В)**.

Додано новий підрозділ «Когнітивна здатність / порушення» з обговоренням доказів і рекомендаціями 5.51 та 5.52.

Нове

5.51 У хворих на ЦД когнітивні здібності треба контролювати впродовж усього життя, насамперед в осіб із зафіксованими когнітивними порушеннями, тяжкою гіпоглікемією, дуже маленьких дітей і людей похилого віку (**B**).

5.52 Якщо когнітивні здібності змінюються або є неоптимальними для прийняття рішень між фахівцем і пацієнтом та/або поведінкового самоконтролю, треба розглянути питання про скерування на офіційну оцінку (**E**).

РОЗДІЛ 6. Цілі глікемії (<https://doi.org/10.2337/dc22-S006>)

Підрозділ «Оцінка глікемії» містить більше інформації про час у діапазоні; його порогові значення вилучено з рекомендації 6.4 та вказано на рисунку 2.

6.4 Час у діапазоні пов'язаний із ризиком мікросудинних ускладнень і може бути використаний для оцінки глікемічного контролю. Час нижче цілі та час вище цілі — корисні параметри для оцінки схеми лікування (рис. 2) (**C**).

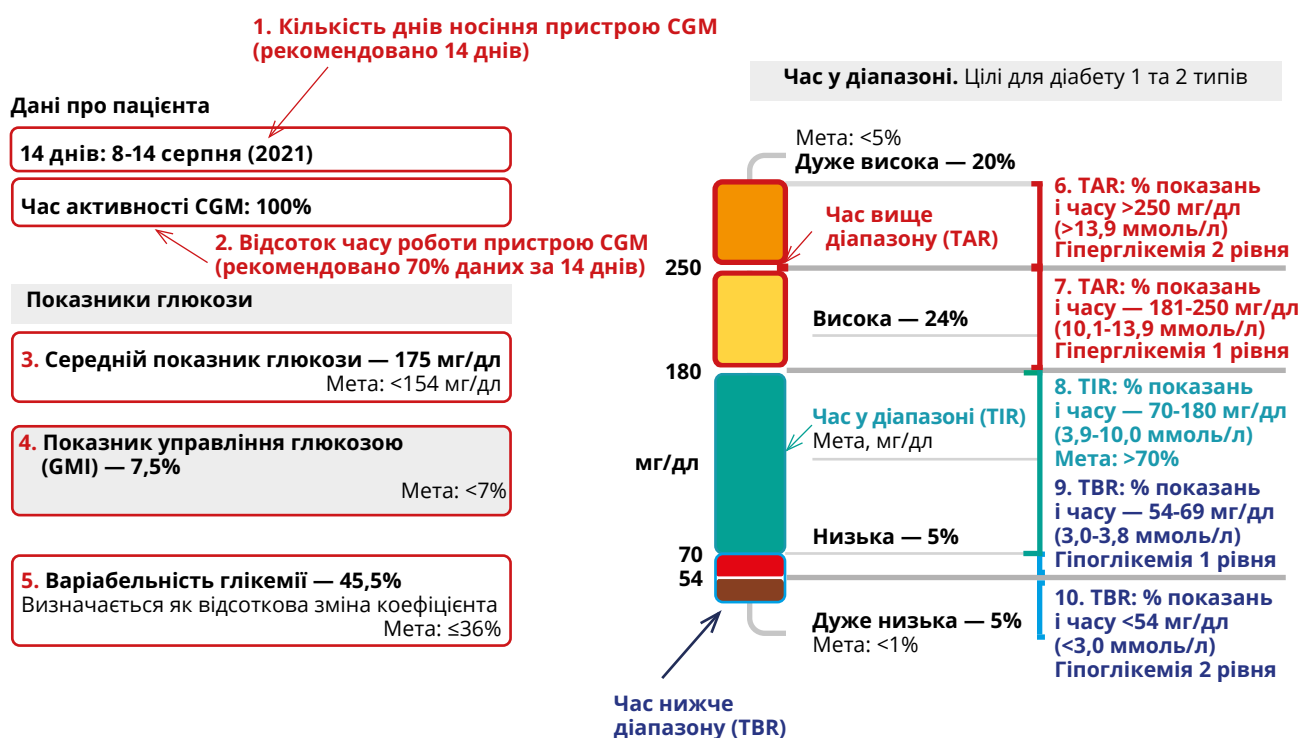


Рис. 2. Показники тривалого моніторингу глюкози

Включено рекомендації 7.1-7.5.

Нове

- 7.1** Вибір пристроїв треба індивідуалізувати за їх доступністю, потребами, бажаннями та рівнем кваліфікації пацієнта. За умови часткового або повного контролю діабету іншою особою (наприклад, маленька дитина, особа з когнітивними розладами) невід'ємною частиною процесу прийняття рішень є навички та бажання опікуна **(Е)**.
- 7.2** Призначаючи пристрій, переконайтеся, що люди з ЦД або опікуни отримують початкову та подальшу освіту / навчання очно або дистанційно, а також регулярно оцінюйте техніку, результати та вміння використання даних, включно із завантаженням/обміном даними для корекції терапії **(С)**.
- 7.3** Люди, які використовували тривалий моніторинг глюкози (ТМГ), безперервну підшкірну інфузію інсуліну та/або автоматичну доставку інсуліну для лікування діабету, повинні мати постійний доступ через сторонніх платників **(Е)**.
- 7.4** Студенти/школярі мають отримувати підтримку в навчальному закладі щодо використання технологій, включаючи безперервну підшкірну інфузію інсуліну, підключені інсулінові ручки й автоматизовані системи введення інсуліну відповідно до припису команди з лікування діабету **(Е)**.
- 7.5** Початок ТМГ, безперервної підшкірної інфузії інсуліну та/або автоматичного введення інсуліну на ранніх стадіях лікування діабету може бути корисним залежно від потреб і вподобань пацієнта/опікуна **(С)**.

Рекомендації щодо ТМГ для дорослих (7.11, 7.12) та молоді (7.13, 7.14) розділені. Вибір пристрою завжди визначається обставинами, бажаннями та потребами пацієнта, можливістю безпечного користування пристроями (самостійно або з опікуном).

- 7.11** ТМГ у режимі реального часу **(А)** чи періодичного сканування **(В)** треба запропонувати дорослим із ЦД, які для лікування діабету отримують багаторазові щоденні ін'єкції або безперервну підшкірну інфузію інсуліну.
- 7.12** ТМГ у режимі реального часу **(А)** чи періодичного сканування **(С)** можна використовувати в дорослих із ЦД, які для лікування діабету отримують базальний інсулін.
- 7.13** ТМГ у режимі реального часу **(В)** або періодичного сканування **(Е)** треба запропонувати молодим людям із ЦД 1 типу, які використовують для лікування багаторазові щоденні ін'єкції або безперервну підшкірну інфузію інсуліну.
- 7.14** ТМГ у режимі реального часу або періодичного сканування треба запропонувати молодим людям із ЦД 2 типу, які використовують для лікування багаторазові щоденні ін'єкції або безперервну підшкірну інфузію інсуліну **(Е)**.

Змінено рекомендації 7.17 та 7.29.

7.17

Періодичне використання ТМГ у режимі реального часу, періодичного сканування або професійного ТМГ може бути корисним для лікування діабету в умовах, коли безперервне використання ТМГ не є доцільним, бажаним або доступним **(С)**.

7.29

Пацієнтам, які можуть безпечно користуватися пристроями для діабету, треба дозволити продовжувати їх використання в умовах стаціонару чи під час амбулаторних процедур за наявності належного контролю **(Е)**.

Нова назва

РОЗДІЛ 8. Ожиріння та менеджмент маси тіла для профілактики й лікування ЦД 2 типу

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S008>)

Додано докази важливості боротьби з ожирінням, яке в поєднанні з діабетом підвищує ризик гіршого перебігу COVID-19, а також поняття розподілу маси тіла, моделі та траєкторії збільшення маси тіла до підрозділу «Оцінка». Підрозділ «Дієта, фізична активність і поведінкова терапія» містить нову рекомендацію.

Нове

8.12

Немає чітких доказів ефективності дієтичних добавок для схуднення **(А)**.

До підрозділу «Медичні пристрої для схуднення» додано інформацію про нещодавно схвалений пероральний гідрогель. Змінено рекомендацію 8.21, додано рекомендацію 8.22.

8.21

Пацієнти після метаболічної хірургії мають підлягати тривалій медичній і поведінковій підтримці, а також регулярному моніторингу стану мікроелементів, харчування та метаболічного статусу **(В)**.

8.22

За підозри постбаріатричної гіпоглікемії клінічна оцінка передбачає виключення інших потенційних розладів, що спричиняють гіпоглікемію; терапія включає навчання, лікувальне харчування за участю дієтолога з досвідом лікування постбаріатричної гіпоглікемії, за потреби фармакотерапію **(А)**. Як важливе доповнення для підвищення безпеки треба розглянути ТМГ, який попереджує пацієнтів про гіпоглікемію, особливо за відсутності усвідомлення або в разі тяжких форм гіпоглікемії **(Е)**.

До ліків, схвалених FDA для лікування ожиріння, включено агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду (арГПП-1) семаглутид. Стандартна підтримувальна доза для дорослих — 2,4 мг 1 раз на тиждень. Забезпечує 9,6% втрати маси тіла порівняно з початковим рівнем (3,4% у групі плацебо). Можливі прояви побічної дії включають нудоту, блювання, діарею, стравохідний рефлюкс, реакції в місці ін'єкції, підвищення частоти серцевих скорочень, гіпоглікемію. Клінічні дослідження повідомляли про панкреатит, але чіткий причинно-наслідковий зв'язок не встановлено. За підозри на панкреатит застосування препарату треба відмінити. Попередження про чорну скриньку включає ризик С-клітинних пухлин щитоподібної залози в гризунів, хоча актуальність для людини не визначена.

Продовження в наступному номері.

DETRIMAX®

ЕНЕРГІЯ СОНЦЯ ДЛЯ ЕНЕРГІЇ ЖИТТЯ!



САФЛОРОВА ОЛІЯ
ДЛЯ КРАЩОГО
ЗАСВОЄННЯ*



ДЛЯ МІЦНОГО ІМУНІТЕТУ

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Не перевищувати рекомендовану порцію для щоденного споживання. Продукт не може використовуватися у якості заміни різноманітного і збалансованого харчування та здорового способу життя. Зберігати у недоступному для дітей місці. Є застереження щодо споживання. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з текстом маркування та інформаційної листівки. Виробник: Куртіс Хелс Капс С. А. (Польща) для Юніфарм Лабораторізі Лімітед (Ірландія), телефон в Україні: +38 044 594 70 00. Вартість дзвінків згідно тарифів Вашого оператора зв'язку. 2-05-Detrimax-02.2022.

* Інформаційна листівка Детрімакс®, Detrimax® — Детрімакс®.



UNIPHARM
баланс здоров'я

КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



Вихідний рівень 8,2 %

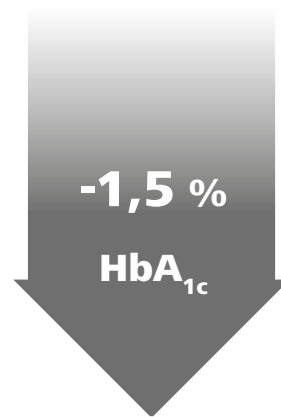


1 ін'єкція на добу^{1, 2}

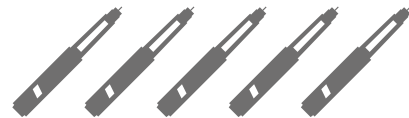


Базал + Болюс

Вихідний рівень 8,2 %



до 5 ін'єкцій на добу²



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОРНУ)^{***}

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглудек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалого дії для ін'єкцій. Код АТХ A10AE56. **Показання:** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування:** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції:** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Порушення з боку імунної системи. Порушення з боку обміну речовин та харчування. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини. Загальні розлади (порушення у місці введення). Показники лабораторних досліджень. **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморозувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надійним ковпачком. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 10.12.2020.

Посилання:
1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Ксалтофай (Kultophy).
2. Billings L et al. Diabetes care. 2016; 41(5): 1009-1016.

* Нове Нордіск®.
** Ксалтофай — інсулін деглудек/ліраглутид (технологія rDNA) для підшкірного введення.
*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15, телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



Xultophy®
insulin degludec/liraglutide
[rDNA origin] injection