

№ 1 / 2024 ЕндोPractice

Освітньо-практичний журнал

- Вплив діабету на когнітивні порушення: огляд сучасних доказів і перспективи майбутніх досліджень
- Оцінка наслідків лікування гіпотиреозу
- Рекомендації Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи й Американського товариства інфекційних хвороб щодо лікування асоційованих із діабетом інфекцій стопи (IWGDF/IDSA, 2023)

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Dekristol® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкової форми]) 12,5 мкг, що відповідає 500 MO вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmapoint» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні суворого середнього лікарського засобу АТС 5 з групи A1C 05 колекальциферолу та дериватів вітаміну D (дефіциту колекальциферолу та вітаміно-похідних речовин) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: **mib** 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

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі міні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 MO 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, а також до будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперпаратиреоїдизм. Гіперпаратиреоїдизм. Гіперпаратиреоїдизм. Ніркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичників та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!



Ексклюзивно

Професійно

Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

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. Булдігіна (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 «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 15.02.2024 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹

✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років²

✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України³

Витяг з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®):
Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група: Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. Показання: Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Застосування у період вагітності та годування груддю. Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у щоденну потребу є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. Діти. Застосовується дітям віком від 2 років. Побічні реакції. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліпідистрофія та атрофія шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійне зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. Особливості застосування. Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетозидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримуються хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препаратів, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприц-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! Невідкриті картриджі зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику). Не заморозувати! Умови зберігання для розділі «термін придатності». Ліквідовати. По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Біоюн Байолоджікс Лімітед, Bioson Biologics Limited, АТ «Фармак». Р.П. № UA15749/01/01, назва МОЗ України № 56, зміни внесені наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальний лікарський засіб – Лантус, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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



У номері:

5 ЕНДОРІВІВ. ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

Оцінка наслідків лікування гіпотиреозу

10 РАДА ЕКСПЕРТІВ. ПІДСУМКИ РОБОТИ

Підсумки Ради експертів «Сучасні можливості лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом»

20 ЕНДОРІВІВ. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи й Американського товариства інфекційних хвороб щодо лікування асоційованих із діабетом інфекцій стопи (IWGDF/IDSA, 2023)

29 ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ. ОБГОВОРЮЄМО

Фармакологічна модуляція судинного старіння: огляд VascAgeNet. Частина 1

32 ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ. ВИЗНАЧАЄМО

Роль йоду для функціонування щитоподібної залози в жінок, що годують грудьми, та немовлят

36 У ФОКУСІ ЗНАНЬ – ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Пристрої для контролю рівня глюкози в крові: сучасні міркування

40 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ. КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ

Вплив діабету на когнітивні порушення: огляд сучасних доказів і перспективи майбутніх досліджень

44 ЕНДОРІВІВ. ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

Ад'ювантні засоби при діабетичній нейропатії: варто чи ні?

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів

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

Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,

доктор медичних наук, віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,
терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

2024

EndoSchool

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

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

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ
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

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ
УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ

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





ОЦІНКА НАСЛІДКІВ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Гіпотиреоз (гіпоТ) є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань, яке часто потребує лікування протягом усього життя пацієнта. Зазвичай ефективність гормонозамісної терапії (ГЗТ) у разі гіпоТ оцінюють за нормалізацією рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), але нормальні рівні гормонів не завжди асоціюються з відсутністю симптомів і поверненням до норми показників метаболізму. Вивчення інших наслідків лікування гіпоТ дасть змогу сформулювати нове визначення успішності терапії та покращити якість життя пацієнтів. Із цією метою автори провели аналіз літератури з бази даних PubMed починаючи з 1990 р.

ЕВОЛЮЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ

До широкого впровадження визначення ТТГ і радіоімунних методів визначення тиреоїдних гормонів при лікуванні гіпоТ лікарі орієнтувалися на різні біологічні та метаболічні параметри: частоту дихання й серцебиття, зміни маси тіла, швидкість основного обміну та симптоми дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ). У ті часи забезпечити стабільну ГЗТ було складно у зв'язку з неспецифічною природою та неточним визначенням перелічених параметрів ефективності лікування. Крім того, старі гормональні препарати містили нестандартизовану кількість тироксину та трийодтироніну.

Відкриття радіоімунологічного визначення ТТГ і конверсії спожитого перорально тироксину в трийодтиронін революціонізували лікування гіпоТ, а вдосконалення препаратів тиреоїдних гормонів забезпечило наявність стандартизованих взаємозамінних генериків левотироксину.

У сучасній клінічній практиці основною детермінантою еутиреозу є визначення функції ЩЗ, але цей метод має вагомий недолік: він не розглядає еутиреоз із мультисистемного погляду. Дані опитувань свідчать, що значна частка пацієнтів незадоволена результатами ГЗТ, незважаючи на біохімічну компенсацію. Чітке пояснення того, чому пацієнти з нормальними рівнями тиреоїдних гормонів усе

одно страждають від метаболічних і когнітивних розладів, дотепер відсутнє. Імовірно, це зумовлено віковими відмінностями між пацієнтами, наявністю нетиреоїдних коморбідних станів, особливостями всмоктування гормонів ЩЗ у травному тракті, рівнем активності тканиноспецифічної дейодинази та транспортом гормонів крізь мембрани клітин. Отже, якщо саме лише визначення функції ЩЗ не дає розуміння ефективності лікування, потрібні додаткові способи її оцінки, що й стало предметом цього огляду.

ЛІКУВАННЯ ГІПОТ І ЙОГО КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

❑ Смертність від усіх причин

Досліджень, у яких порівнюють смертність від усіх причин серед осіб із лікованим гіпоТ і нормальною функцією ЩЗ, небагато. Два досить давні дослідження на цю тему не виявили розбіжності за цим показником, але слід зауважити, що автори жодного з них не оцінювали рівень ТТГ в учасників, які отримували лікування. Натомість нещодавнє ретроспективне дослідження виявило підвищену смертність осіб із гіпоТ, які отримували левотироксин, порівняно з контрольною групою відносно здорових учасників. Загалом встановлено, що й недостатнє, й надмірне (за показниками ТТГ) лікування гіпоТ асоціюється з підвищеною смертністю. Ретроспективне когортне дослідження

данського національного реєстру пацієнтів виявило, що кожні 6 місяців, які пацієнт проводить у діапазоні ТТГ вище або нижче норми, асоціюються зі зростанням ризику смерті порівняно з особами без гіпоТ. Отримані результати стосувалися учасників, які отримували лікування з приводу як вираженого, так і субклінічного гіпоТ.

❑ **Кардіоваскулярні наслідки**

Дисфункція ЩЗ має потужний несприятливий вплив на всі системи органів, включаючи серцево-судинну. В опублікованій літературі можна відстежити закономірність, аналогічну встановленій для смертності від усіх причин: і недостатнє, і надмірне лікування гіпоТ асоціюється з гіршими кардіоваскулярними наслідками, включаючи інсульти.

Загалом що більше рівень ТТГ відрізняється від діапазону референсних значень, то вищим є кардіоваскулярний ризик пацієнта.

❑ **Здоров'я кісток**

У дитинстві гормони ЩЗ впливають на ріст кісток, а в дорослому віці – стимулюють резорбцію кістки остеокластами. У данському ретроспективному дослідженні було показано, що надміру інтенсивне лікування левотироксином асоціювалося з підвищеним ризиком переломів у жінок віком понад 50 років. Схожі результати було отримано й у іншому дослідженні, автори якого дійшли висновку, що надмірно високі дози цього препарату чітко асоціюються з несприятливими наслідками для кісткової тканини, а вплив недостатнього лікування є менш чітко встановленим.

❑ **Нейрокогнітивні наслідки**

Виражений нелікований гіпоТ має несприятливий вплив на когнітивні функції, зокрема провокує погіршення вербальної пам'яті, уваги, мовних і психомоторних функцій. Деякі такі впливи не можна повністю усунути за допомогою ГЗТ. Наприклад, у крос-секційному дослідженні було показано, що розлади просторової й асоціативної пам'яті в осіб із вираженим гіпоТ зберігалися, незважаючи на терапію. На думку авторів, це свідчить про те, що гіпокамп є ділянкою мозку, особливо чутливою до низького рівня тиреоїдних гормонів. Однак у цьому дослідженні не визначалися рівні ТТГ після лікування, отже, на момент перевірки когнітивних функцій в учасників могло бути недостатнє або надмірне лікування.

Когнітивний дефіцит було виявлено не в усіх дослідженнях за участю осіб із гіпоТ. Наприклад, у дослідженні за участю жінок середнім віком 76,1 року, які приблизно протягом 20 років перебували

на ГЗТ і досягли нормальних рівнів ТТГ, було виявлено аналогічні еутиреоїдній контрольній групі показники когнітивної функції. У кількох інших дослідженнях також не було зафіксовано зв'язків ТТГ з когнітивною функцією.

Водночас кілька досліджень за участю осіб із вираженим гіпоТ продемонстрували значний когнітивний дефіцит, який було усунуто за допомогою лікування.

Імовірно, суперечливі результати щодо когнітивних наслідків пояснюються тим, що кожен пацієнт має власний установлений набір когнітивних вимог, обумовлений інтенсивністю щоденних розумових навантажень, і когнітивний резерв, здатний компенсувати нестачу в тих випадках, коли ГЗТ не дає змоги повністю нормалізувати нейрокогнітивні функції (рис. 1). У зв'язку із цим симптоматика когнітивного дефіциту виникає тоді, коли вимоги перевищують можливості, що в одних пацієнтів спостерігається частіше, а в інших – рідше.

НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ, ПРО ЯКІ ПОВІДОМЛЯЮТЬ ПАЦІЄНТИ

Для оцінки наслідків лікування, про які повідомляють пацієнти, було запропоновано опитувальник ThyPRO, що визначає якість життя осіб із захворюваннями ЩЗ. Цей опитувальник стосується трьох категорій результатів лікування: фізичних симптомів, утомлюваності та психічного здоров'я, впливу хвороб ЩЗ на щоденне життя. Стандартна версія опитувальника ThyPRO містить 85 пунктів, скорочена (ThyPRO-39) – 39.

Оцінку, надану самими пацієнтами, потрібно інтерпретувати в контексті функції ЩЗ на момент проведення опитування. Зокрема, висока втомлюваність на тлі підвищеного вмісту ТТГ, найімовірніше, є наслідком недостатньо інтенсивної ГЗТ. Утомлюваність відображає особисте сприйняття хвороби пацієнтом, а відповідний показник ТТГ є вказівкою для лікаря щодо того, як варто діяти для усунення цього симптому. Виявлення відхилень від норми в лабораторних аналізах є підґрунтям для корекції дози гормонів. Однак слід пам'ятати, що стійкі симптоми гіпоТ в умовах нормальної функції ЩЗ можуть бути результатом не субоптимальної ГЗТ, а абсолютно інших причин.

Незважаючи на нормалізацію ТТГ і гормонів ЩЗ, у пацієнтів із лікованим гіпоТ можуть відзначатися гірший настрій і нижчий рівень когнітивних функцій порівняно зі здоровими особами. Ця тенденція особливо часто спостерігається в пацієнтів із хронічними автоімунними тиреоїдитами. У деяких випадках відновити належний рівень якості життя дає змогу тиреоїдектомія. Попри те що досягнення

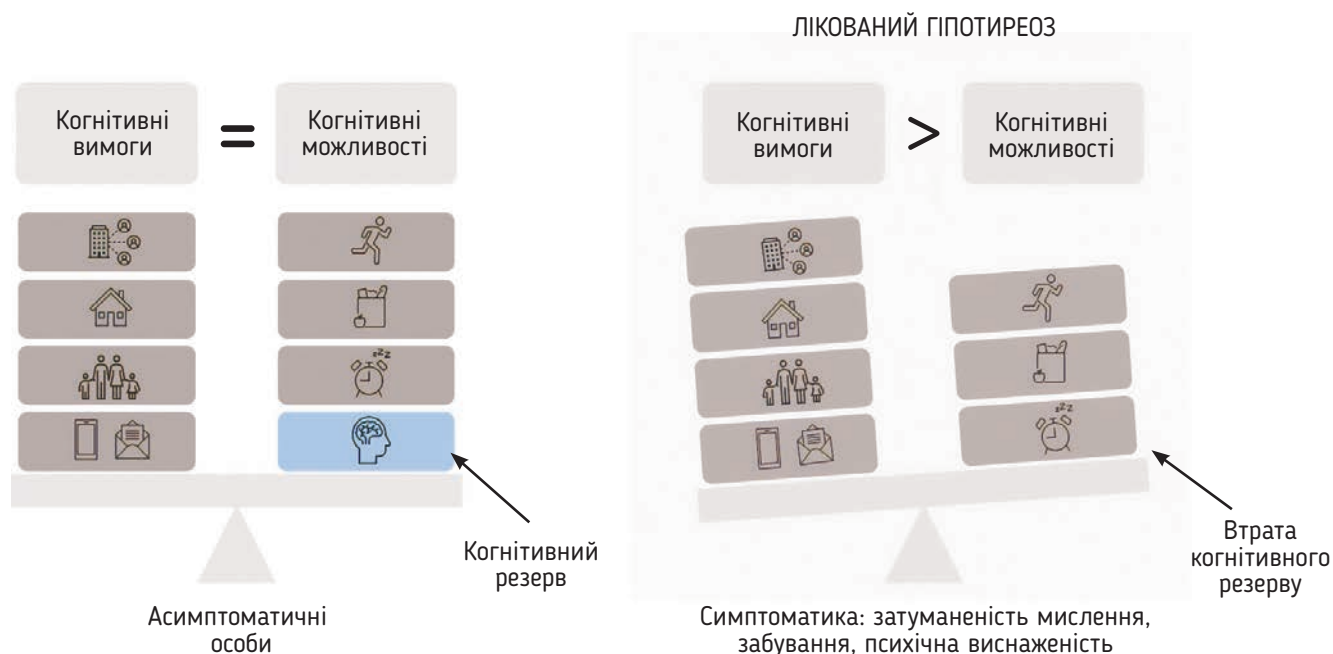


Рис. 1. Баланс когнітивних вимог і когнітивного резерву в нормі та при гіпоТ

нормального рівня ТТГ не завжди забезпечує показник якості життя на рівні здорових осіб, наявні керівні вказівки не рекомендують нарощувати дози ГЗТ у таких випадках.

Загалом критерії успішності лікування гіпоТ мають включати відновлення функції ЩЗ (визначене за допомогою біохімічних аналізів) та усунення симптомів (визначене самими пацієнтами). Це відповідає поточним рекомендаціям із лікування гіпоТ, які виокремлюють три основні цілі зазначеної терапії: нормалізацію ТТГ, ліквідацію симптоматики й уникнення надмірного лікування. Левотироксин має призначатися лише при підтвердженому діагнозі гіпоТ і в певних випадках субклінічного гіпоТ, а цільові показники ТТГ мають перебувати в межах нормальних значень. Водночас наявність стійких симптомів гіпоТ на тлі лікування потребує особливої уваги лікаря та пошуку потенційних, відмінних від гіпоТ причин.

У подальших дослідженнях ефективність ГЗТ потрібно оцінювати комплексно, з урахуванням результатів біохімічних досліджень, суб'єктивного враження пацієнта та клінічних показників (рис. 2).

СОЦІОДЕМОГРАФІЧНІ ВІДМІННОСТІ В НАСЛІДКАХ ЛІКУВАННЯ

Питанню відмінностей лікування доброякісних хвороб ЩЗ у різних соціодемографічних групах останніми роками приділяють дедалі більше уваги. Загалом у наукових публікаціях відзначено,

що кількість призначень ГЗТ стабільно зростає й випадків нелікованого гіпоТ стає чимраз менше. Водночас нелікований гіпоТ частіше трапляється в певних групах пацієнтів, зокрема серед чоловіків, осіб до 45 років і пацієнтів із незадовільним доступом до регулярної медичної допомоги. Американські дослідження свідчать, що найчастіше ГЗТ призначають жінкам європеїдної раси, натомість чоловіки та представниці негроїдної раси чи латиноамериканської етнічної групи отримують левотироксин рідше.

ПОТЕНЦІЙНІ НАПРЯМИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У знаннях щодо наслідків лікування гіпоТ дотепер існують значні пробіли, які зумовлюють потребу в проведенні великих проспективних досліджень із визначенням функції ЩЗ на момент установлення діагнозу та протягом лікування. Потрібно також ретельно вивчити окремі субпопуляції пацієнтів (за віком, статтю, расовою й етнічною приналежністю тощо), щоби зрозуміти, хто саме є в групі ризику субоптимального лікування й чому.

Великою проблемою в лікуванні гіпоТ залишається ведення пацієнтів із лабораторно нормальною функцією ЩЗ та персистивними симптомами гіпоТ. У таких випадках потрібний багатогранний підхід з оцінкою адекватності ГЗТ з різних поглядів, належним лікуванням коморбідних станів, модифікацією способу життя та встановленням довірчих стосунків між пацієнтом і лікарем.



Рис. 2. Оцінка наслідків лікування гіпоТ

ВИСНОВКИ

ГЗТ відновлює нормальну функцію тиреоїдних гормонів у разі гіпоТ, покращує якість життя та запобігає негативним наслідкам, асоційованим із гіпоТ. Однак існує потреба в удосконаленні лікування шляхом урахування наслідків для здоров'я та якості життя. Підтримка тиреоїдної функції в межах норми протягом усього лікування є ключовим аспектом мінімізації несприятливих наслідків хвороби. Нормалізація рівня гормонів ЩЗ асоціюється з покращенням серцево-судинного здоров'я, але періоди недостатнього та надмірного лікування (за відсутності своєчасної корекції) можуть підвищувати ймовірність кардіоваскулярних подій і загальну смертність. У деяких популяціях пацієнтів із гіпоТ (передусім у хворих з аутоімунними хворобами ЩЗ) спостерігається знижена порівняно зі здоровими особами якість життя навіть на тлі нормалізованої тиреоїдної функції. Це питання потребує подальших досліджень, оскільки наразі докази ефективності подальшого нарощування дози ГЗТ для усунення симптоматики гіпоТ на тлі нормального рівня тиреоїдних гормонів відсутні.

Література

Ettleson M.D., Papaleontiou M. Evaluating health outcomes in the treatment of hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13. doi: 10.3389/fendo.2022.1026262.

ПІДСУМКИ РАДИ ЕКСПЕРТІВ «СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ЗАПОБІГАННЯ ПРОГРЕСУВАННЮ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ»

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок.

За даними Міжнародної федерації діабету, за останнє десятиліття поширеність цукрового діабету (ЦД) серед людей віком 20-79 років зросла зі 151 млн до 463 млн, що становить 9,3% населення світу. Без достатніх заходів боротьби з епідемією ЦД поширеність хвороби надалі зростатиме: за оцінками експертів, до 2045 р. кожен 10-й житель планети житиме з діабетом. ЦД вкорочує тривалість життя в середньому на 15 років, а також збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-4 рази. Саме ССЗ спричиняють 49% смертей у цій когорті. Хронічні ускладнення ЦД (мікро- та макроангіопатії) є причиною інвалідизації внаслідок ниркової недостатності, ампутації нижніх кінцівок і втрати зору.

6 липня 2023 р. у Києві відбулося засідання Ради експертів «Сучасні можливості лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом», метою якого був пошук нових додаткових можливостей у лікуванні та запобіганні прогресуванню судинних ускладнень ЦД і покращення прогнозу в пацієнтів з ускладненнями.

Головував на Раді експертів **президент Української діабетичної федерації, віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько**. Голова наголосив, що ЦД займає третє



Засідання Ради експертів. Головує академік НАМН України, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько

місце за поширеністю після ССЗ й онкологічних захворювань, і навів сумну статистику діабету в Україні. Поширеність хвороби у світі становить 7,3%, тобто це близько 3,5 млн осіб в Україні. Проте, на жаль, діагностовано лише близько 1 млн 400 тис. випадків, а отже, частка недиагностованого ЦД в Україні (60%!) удвічі вища, ніж у Великій Британії та Польщі. В Україні також значно вища кількість діабетичних ускладнень, аніж у країнах Європи. На момент діагностики хвороби в половини пацієнтів є клінічні ознаки ускладнень. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення є наслідком ЦД. Що стосується економічних витрат, то станом на 2021 р. вони дорівнюють 36-104 млрд грн на рік (1-2,5% ВВП), причому прямі витрати (наприклад, на медикаменти, обладнання, стаціонар, прийом лікаря тощо) становлять 60%; близько 35% – це непрямі витрати, що виникають унаслідок втрати дієздатності людей із ЦД через ускладнення. Зважаючи на це, пріоритетними є протидіабетичні засоби, що знижують кардіоваскулярний і ренальний ризики та мають низький ризик гіпоглікемії. В Україні основними причинами значної поширеності ЦД, його тяжкого перебігу та виникнення інвалідизувальних ускладнень є:

1. Відсутність культури збереження та відповідальності населення за своє здоров'я й ведення здорового способу життя.
2. Збільшення кількості населення віком понад 40 років, людей із генетичною схильністю до ЦД, ожирінням, малорухливим способом життя, хронічними стресами, курінням і алкоголізмом.
3. Відсутність системного підходу до раннього виявлення ЦД на всіх рівнях і чіткого розподілу функцій медичних працівників на різних рівнях надання медичної допомоги хворим на діабет.
4. Потреба вдосконалення системи контролю ефективності лікування ЦД.
5. Недосконалість організації навчання в школах самоконтролю хворих на ЦД через відсутність нормативних актів щодо штатного розкладу.
6. Недосконалість нормативно-правових і організаційно-структурних засад для надання медичної допомоги та соціального захисту хворих на ЦД.

В обговоренні брали участь провідні профільні експерти країни. **Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», старший науковий співробітник, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова** зупинилася на проблемі коморбідних станів. Вагомий внесок у поширеність ЦД у світі мала нещодавня пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). Установлено негативний вплив інфекції на β -клітини підшлункової

залози, зумовлений прямою цитопатичною дією вірусу, імунними механізмами та можливістю виникнення гострого панкреатиту. З іншого боку, відповідь на стрес, цитокіновий шторм і застосування кортикостероїдів порушують чутливість до інсуліну. Вказані чинники не лише збільшили кількість нових випадків ЦД обох типів, а й зумовили тяжкий перебіг хвороби через погіршення глікемічного контролю та збільшення випадків діабетичного кетоацидозу. Певну негативну роль відігравав і локдаун через посилення стресу, відсутність доступу до якісної та своєчасної медичної допомоги, а також неможливість дотримання призначеного режиму лікування або рекомендацій щодо способу життя (Unnikrishnan R., Misra A., 2021).

В Україні ситуація ще гірша через війну, адже гострий і тривалий стрес спричиняє виділення контрінсулярних гормонів, що, своєю чергою, призводить до дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ) та вищого ризику ССЗ. Відомо також про так званий психосоціальний тип ожиріння, коли стрес зумовлює нездоровий спосіб життя через «заїдання», безсоння, низьку самооцінку та нехтування власних потреб. За цих умов часто виникають тривога й депресія, замикаючи згубне коло, яке призводить до метаболічного синдрому навіть у дітей і підлітків (Pervanidou P., Chrousos G.P., 2011).

На особливу увагу заслуговують судинні ускладнення ЦД. Від ССЗ (діабетичної макроангіопатії) помирають 8 із 10 пацієнтів. Смертність від гострого порушення мозкового кровообігу в пацієнтів із ЦД у 2-4 рази вища, ніж в осіб без ЦД. Що стосується діабетичних мікроангіопатій, то ретинопатія є основною причиною сліпоти в дорослих працездатного віку, хронічна хвороба нирок (ХХН) діабетичного генезу (діабетична нефропатія) – основною причиною термінальної ниркової недостатності, нейропатія – основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок. У разі ЦД 1-го типу впродовж перших 5 років посилюються запалення, синтез колагену та позаклітинного матриксу, зменшується щільність капілярів. Через кілька років після виникнення ЦД спостерігаються тяжка ендотеліальна дисфункція й атеросклеротичні макроваскулярні ускладнення, що зумовлені ураженням органів-мішеней: інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН), захворювання периферичних артерій (ЗПА), транзиторні ішемічні атаки або інсульт, тяжка протеїнурія та термінальна стадія ниркової недостатності. При ЦД 2-го типу ССЗ насамперед зумовлені дисфункцією ендотелію (ДЕ) й негативним впливом гіперглікемії, інсулінорезистентності та дисліпідемії. За інсулінорезистентності виникає ціла низка коморбідних станів, які, крім відомих компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, АГ,

дисліпідемія, гіперглікемія), включають також запалення, нервову дегенерацію, автономну дисфункцію, стеатотичну хворобу печінки, що асоційована з метаболічною дисфункцією, й обструктивне апное уві сні.

Обговорення патогенезу судинних ускладнень ЦД продовжила **заступниця директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Валерія Леонідівна Орленко**. Доповідачка зазначила, що ДЕ є центральною ланкою патогенезу найрізноманітніших захворювань, як-от ЦД, хронічні захворювання вен, тромботичні стани, атеросклероз і COVID-19 (Sena C.M. et al., 2013; Carrizzo A. et al., 2018). У пацієнтів із ЦД 2-го типу оксидантний стрес призводить до ДЕ, яка, своєю чергою, зумовлює розвиток різних судинних ускладнень (рис. 1).

При обох типах ЦД стійка гіперглікемія спричиняє низку молекулярних змін, які призводять до ДЕ. Зокрема, посилення глікування білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (AGEs); збільшення секреції судинозвужувальних факторів; зниження біодоступності оксиду азоту (NO) з утворенням активних форм кисню; посилення запального статусу. Високі циркулювальні рівні AGEs зумовлюють пошкодження тканин і судинної стінки, збільшуючи експозицію

колагену, vWF, тканинного фактора. Одночасно підвищений рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) індукує експресію глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa на поверхні тромбоцитів, сприяючи їх активації (Carrizzo A. et al., 2018).

Вагомий вплив на загострення хвороби має стресова гіперглікемія. Виділення стресових гормонів знижує чутливість м'язів до інсуліну та підвищує синтез глюкози в печінці. Як наслідок не лише виникає гіперглікемія, а й збільшується рівень вільних жирних кислот, що призводить до низки небажаних наслідків: порушення гемодинаміки, втрати електrolітів, пошкодження міокарда, оксидантного стресу, гіперкоагуляції, імунних порушень, запалення та ДЕ (Marik P., Bellomo R., 2013).

Отже, ДЕ є ключовим механізмом виникнення судинних ускладнень, а відновлення та захист ендотелію відіграють провідну роль у їх профілактиці. Важливу захисну роль відіграє глікокалікс – поверхневий шар ендотелію ворсинчастої структури. Непошкоджений глікокалікс захищає й ізолює ендотеліоцити від циркулювальних клітин і підтримує нормальну функцію ендотелію. Ушкодження глікокаліксу оголює ендотеліальні клітини та приводить до їх гіперплазії. Віруси, запалення, гіпоксія або гіперглікемія руйнують глікокалікс (Calabrese F. et al., 2020; Menter T. et al., 2020). Зі зруйнованих

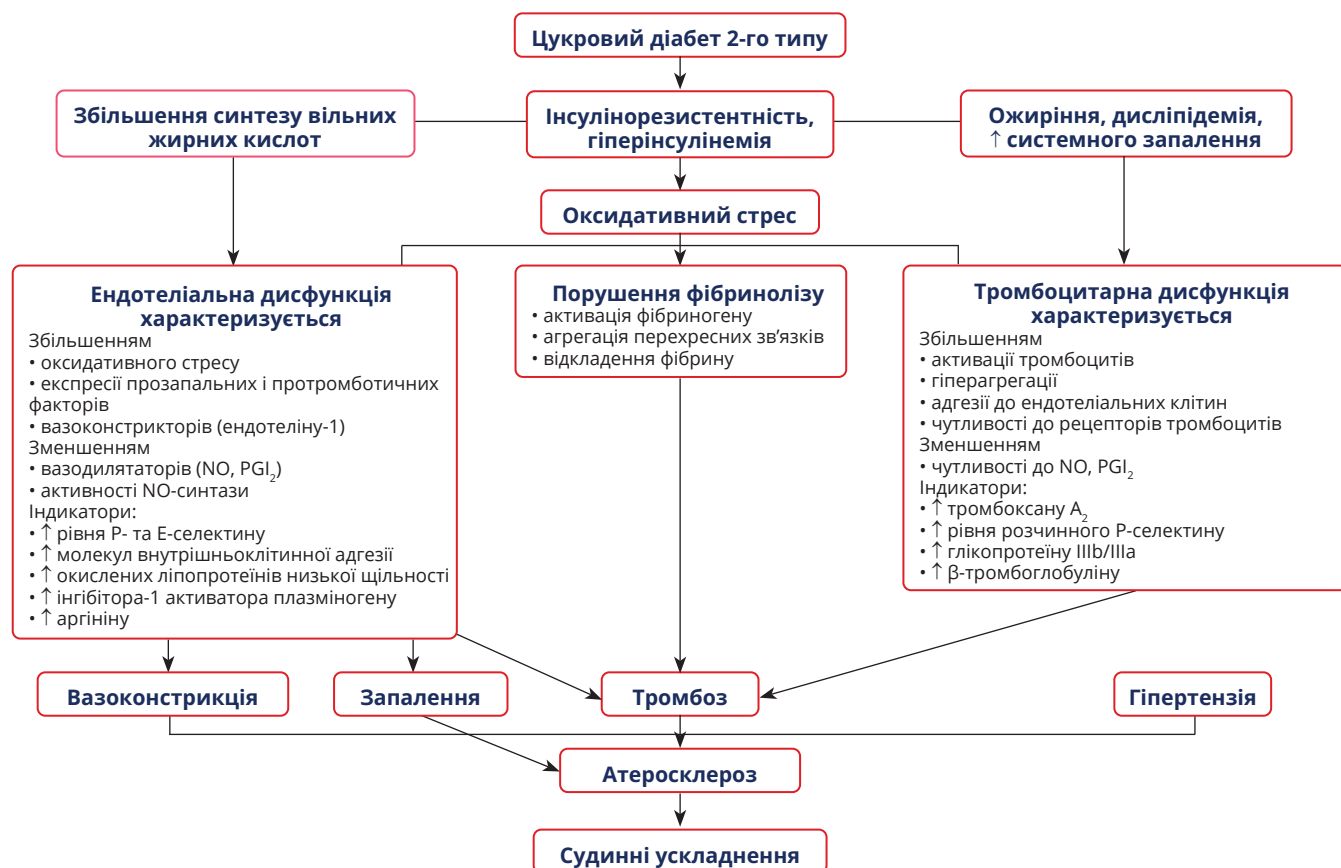


Рис. 1. Патофізіологічні події, що призводять до судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу

ендотеліальних клітин виділяється значна кількість тромботичних речовин, що спричиняє адгезію тромбоцитів і тромбоз. Пошкодження ендотелію призводить до адгезії лейкоцитів і запалення, адгезії моноцитів/макрофагів і атерогенезу, міграції стовбурових клітин, що відіграє певну роль в ангіогенезі й онкогенезі (Sokologorskiy S.V., 2018).

Варто підкреслити негативний вплив гіперглікемії на глікокалікс, що особливо важливо в пацієнтів із ЦД. Зокрема, 6-годинний вплив гострої гіперглікемії 16 ммоль/л істотно зменшує об'єм глікокаліксу навіть у здорових добровольців (Gouverneur M. et al., 2006). Захисний вплив на глікокалікс та ендотелій у багатьох дослідженнях, у тому числі при ЦД, продемонстрував сулодексид – природна суміш глікозаміногліканів, що заміщує втрачені глікозаміноглікани в глікокаліксі та відновлює природний шар ендотеліальних клітин і електронегативний заряд судинної стінки, сприяючи правильному функціонуванню ендотелію. Через 8 тижнів терапії сулодексидом спостерігалися значуще збільшення товщини ендотеліального глікокаліксу та зменшення проникності судин як у здорових добровольців, так і в пацієнтів із ЦД 2-го типу (Broekhuizen L. et al., 2010). Тож основні біологічні ефекти сулодексиду – захист і відновлення ендотелію, антитромботична та протизапальна дії – дають змогу впливати на головні ланки патогенезу діабетичного ураження судин (рис. 2) (Carroll B. et al., 2019).

Завідувачка відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Олексіївна Дудар охарактеризувала проблему ХХН.

Доповідачка зазначила, що 1 із 7 людей на планеті має ХХН. Як наслідок недооцінювання цієї проблеми захворюваність на ХХН за період із 1990 по 2017 р. збільшилася до 89%, а смертність зросла на 41,5%. Кількість пацієнтів, які лікуються методами діалізової нирковозамісної терапії, збільшилася на 43,1%, а кількість пацієнтів із функціональними трансплантатами – на 34,4% (Yie Y. et al., 2020). До груп ризику ХХН відносять пацієнтів віком понад 65 років, осіб із ЦД, ожирінням, АГ, ССЗ, а також пацієнтів із гострим пошкодженням нирок в анамнезі або сімейним анамнезом ХХН (Shlipak M. et al., 2021; House A. et al., 2019). Спостереження за пацієнтами із ЦД 2-го типу без ССЗ (n=772 336) упродовж 4,5 років продемонструвало виникнення ускладнень у 18% учасників. П'ять найчастіших ускладнень включали: ХХН (36%), СН (24%), інсульт (16%), ІМ (14%) і ЗПА (10%). Протеїнурія негативно впливає на виживання пацієнтів із ХХН (Wühl E., Schaefer F., 2011). У пацієнтів із ЦД 2-го типу альбумінурія значно підвищує ризик ускладнень (Rachmani R. et al., 2000). В основі ураження нирок за ХХН лежить пошкодження ендотелію (Oppelaar J., Vogt L., 2019).

Критеріями діагнозу діабетичної хвороби нирок є співвідношення альбумін/креатинін сечі 30 мг/г або рівень екскреції альбуміну із сечею ≥ 30 г / 24 години та/або розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м². Лікування цього стану включає контроль артеріального тиску, ліпідів і глюкози крові з пріоритетним застосуванням протидіабетичних засобів, які належать до класів інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІЗКТГ-2), агоністів рецепторів глюкагоноподібного



Рис. 2. Основні біологічні ефекти сулодексиду

пептиду-1 (арГПП-1) та інгібіторів дипептидилпептидази-4. Потенційні лікувальні можливості має сулодексид (Wang J. et al., 2021). Лікування сулодексидом значно зменшує альбумінурію, покращує функцію нирок, збільшує вміст гломерулярного гепарансульфату, знижує експресію колагену 1-го та 4-го типів і ознаки запалення, запобігає розвитку гломерулосклерозу й фіброзу. Також сулодексид пригнічує активність ферменту гепаринази, яка руйнує ендотеліальний глікокалікс у разі ЦД, що призводить до альбумінурії. Лікування сулодексидом забезпечувало поліпшення гістологічного стану нирок – зниження «індексу склерозування», що супроводжувалося значним зменшенням площі клубочків (Yung S. et al., 2013).

І.О. Дудар продемонструвала результати власних досліджень, які вивчали особливості нефропротективного впливу сулодексиду у хворих на діабетичну нефропатію (рис. 3). Через 12 місяців лікування сулодексидом спостерігалось значуще зниження добової протеїнурії ($p < 0,001$). Якщо порівнювати річну динаміку добової протеїнурії, то в пацієнтів із ХХН II стадії на тлі лікування сулодексидом відбулося зменшення протеїнурії на 1 г/добу проти 0,4 г/добу в групі порівняння ($p < 0,001$); у пацієнтів із ХХН III стадії показники протеїнурії в указаних групах зменшилися на 0,8 та 0,4 г/добу відповідно ($p = 0,001$). Збільшення ШКФ під впливом сулодексиду спостерігалось вже через 1 місяць після початку лікування. Через 3 місяці лікування сулодексидом спостерігалось значуще зменшення рівнів інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) й інтерферону- γ ; натомість рівень ІЛ-10 значуще підвищився, внаслідок чого суттєво знизилось співвідношення інтерферон- γ /ІЛ-10 (Лобода О.М. та ін., 2009; Torchiu I. et al., 2017).

Результати метааналізу 45 досліджень за участю 2817 пацієнтів щодо впливу сулодексиду на запобігання та/або лікування ускладнень на тлі ЦД обох типів (34 дослідження включали пацієнтів із діабетичною нефропатією) вказують,

що сулодексид зменшує рівні мікро- й макроальбумінурії, покращує стан сітківки та сприяє швидшому загоєнню діабетичних трофічних виразок. Лікувальний ефект зберігається впродовж декількох місяців після закінчення курсу лікування. Відзначено тенденцію до підвищення ефективності сулодексиду залежно від тривалості терапії. Тому рекомендовано двоетапний курс лікування: I етап – внутрішньом'язові ін'єкції 15-20 днів; II етап – капсули для перорального застосування впродовж 2-3 місяців (Bignamini A. et al., 2021).

Кандидат медичних наук Катерина Миколаївна Тронько (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») висвітлює проблему діабетичної ретинопатії (ДРП). Поширеність ДРП у світі на кінець 2019 р. становила 162 млн випадків. Це ускладнення виникає в кожного третього пацієнта з ЦД. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку реєструється 15 млн сліпих і слабкозорих унаслідок ЦД. Найважливішим чинником ризику ДРП є тривалість діабету: після 10 років хвороби частота цього ускладнення становить 50%, після 30 років – 90%. Іншими чинниками ризику є неефективний контроль ЦД (рівні HbA_{1c} вище цільових), вагітність, АГ, ССЗ, нещодавно перенесений інсульт, нефропатія, гіперліпідемія, куріння, ожиріння й анемія (Kański J.J., Bowling B., 2013). ДРП класифікується на три стадії: непроліферативну, препроліферативну та проліферативну. На перших двох стадіях можливі васкулярна, ішемічна, ексудативна й геморагічна форми; проліферативна стадія включає неоваскулярну та гліозну форми. Макулярний набряк (МН) може бути першим симптомом ДРП або виникати на будь-якій стадії її розвитку. Частота МН збільшується пропорційно до тривалості та тяжкості діабету. При ЦД 1-го типу МН виникає в 42% пацієнтів, у разі ЦД 2-го типу – в понад 80% пацієнтів. Із кожним роком кількість пацієнтів із МН збільшується на 5-10%. До тяжких ускладнень проліферативної ДРП

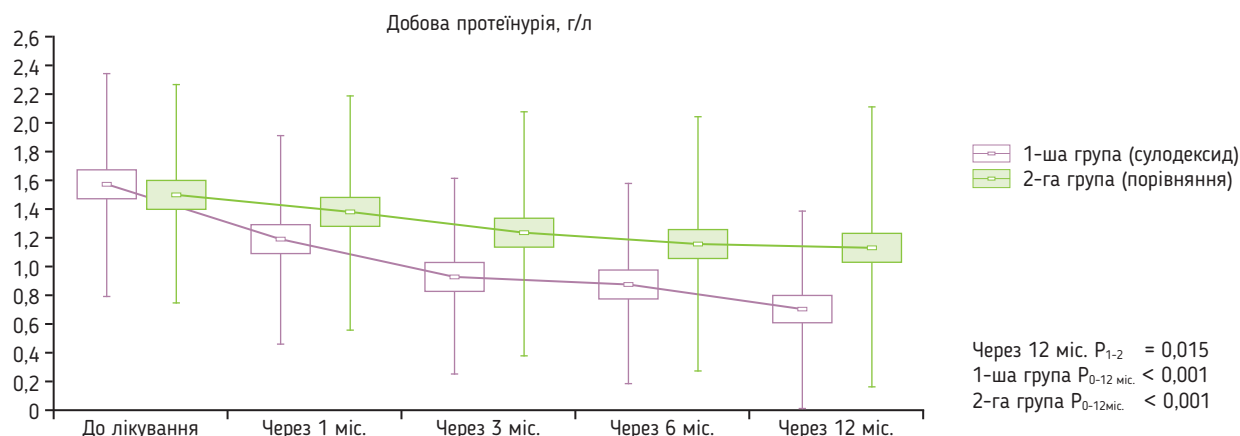


Рис. 3. Оцінка рівня добової протеїнурії в групах сулодексиду та порівняння впродовж 12 місяців

відносять відшарування сітківки та рубеоз райдужної оболонки, що може призвести до неоваскулярної глаукоми.

За патогенезом ДРП – це мікросудинне ускладнення ЦД, що характеризується порушенням ендотеліального гемато-ретинального бар'єра та високим рівнем фактора росту ендотелію судин (VEGF) у склоподібному тілі ока. Останнім часом дедалі більше уваги приділяють потенційній ролі ендотеліального глікокаліксу в патогенезі хвороби. Глікокалікс – це желеподібний шар, що покриває просвітну поверхню ендотелію. До складу глікокаліксу входять протеоглікани, глікопротеїни й адсорбовані білки плазми. Глікокалікс бере участь у таких важливих функціях, як гемостаз, транспорт гормонів і макромолекул, активація нейтрофілів, коагуляція та фібриноліз. Руйнування глікокаліксу при атеросклерозі та ЦД збільшує ендотеліальну й судинну проникність лейкоцитів, що посилює запальний компонент хвороби (Giordanella G. et al., 2017).

Сулодексид – природний агент, який захищає ендотеліальні клітини. Дія препарату полягає в пригніченні внутрішньосудинної запальної реакції шляхом зменшення концентрації в крові прозапальних цитокінів і VEGF. Серед інших механізмів дії сулодексиду можна назвати зниження сприйнятливості клітин до цитотоксичного ефекту гіперглікемії, пригнічення внутрішньоклітинного оксидантного стресу та запалення. У хворих на ЦД спостерігається витончення шару глікокаліксу в ендотелії судин, що призводить до більшої проникності судинної стінки для макромолекул. Застосування сулодексиду впродовж 2 місяців сприяє потовщенню шару глікокаліксу судин сітківки та зниженню їх проникності. Після лікування сулодексидом спостерігається також зниження активності гіалуронідази. Ці ефекти вказують на здатність сулодексиду підтримувати цілісність глікокаліксу та захищати його від пошкоджень. Деякі дослідження також указують на можливість блокування активності ферментів, здатних розкласти глікокалікс. Сулодексид зберігає життєздатність ендотеліальних клітин сітківки від пошкодження, запобігає порушенню проникності гемато-ретинального бар'єра та формуванню нових судин (Połubinska A. et al., 2013; Ciszewicz M. et al., 2009; Bręborowicz A., 2019; Broekhuizen L. et al., 2010; Paneni F., Cosentino F., 2013). При застосуванні сулодексиду на тлі впливу високого рівня глюкози відзначалося зниження секреції ІЛ-6 і VEGF-A клітинами ендотелію сітківки. Отже, сулодексид знижує рівень глюкозо-індукованого ушкодження ендотеліальних клітин сітківки.

Доповідачка представила результати власного дослідження, в якому пацієнтам (середній вік – $29,6 \pm 0,97$ року, середня тривалість ЦД 1-го типу – $10,95 \pm 0,97$ року, середній рівень HbA_{1c} – $7,7 \pm 0,14\%$)

у комплексну стандартну терапію ДРП було включено сулодексид у дозі 600 ліпопротейнілазних одиниць (ЛО) внутрішньом'язово протягом 10 діб, надалі в капсулах по 250 ЛО двічі на день упродовж 6 місяців. Після лікування спостерігалось покращення гостроти зору та картини очного дна зі значущим зменшенням крововиливів і твердих ексудатів. Окрім того, терапія сулодексидом позитивно вплинула на показники коагулограми (значуще зниження протромбінового індексу й фібрину) та сприяла суттєвому зниженню ІЛ-6. Отже, включення сулодексиду до комплексної терапії підвищує ефективність консервативного лікування ДРП: покращує гостроту зору, зменшує крововиливи та тверді ексудати, сприяє нормалізації реологічних властивостей крові, зменшує запалення (Тронько К.М. та ін., 2012).

Польське офтальмологічне товариство рекомендує сулодексид як допоміжну терапію при лікуванні легкої та помірної ДРП у режимі дозування 1 капсула 250 ЛО двічі на день між прийомами їжі (Szaflik J. et al., 2021).

Віцепрезидентка Асоціації судинних хірургів, флебологів і ангіологів України, головний науковий співробітник відділу хірургії магістральних судин Національного наукового центру хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ), доктор медичних наук, професор Лариса Михайлівна Чернуха представила сучасні погляди на патогенез хронічного захворювання вен (ХЗВ) нижніх кінцівок і діабетичної мікроангіопатії, а також можливості патогенетичного лікування ХЗВ у пацієнтів із діабетом. Оскільки ХЗВ і діабетична мікроангіопатія мають низку спільних чинників ризику та схожі патофізіологічні й патогенетичні механізми, терапевтичні підходи, які покращують функцію ендотелію, запобігаючи дисфункціональним порушенням із виникненням ДЕ, та знижують запалення, можуть бути корисними для обох захворювань. Важливу роль у лікуванні також відіграє модифікація способу життя – фізична активність і нормалізація маси тіла. Одним із перспективних напрямів медикаментозної терапії ХЗВ є застосування екзогенних глікозаміногліканів – сулодексиду. Дослідження продемонстрували ендотелійпротекторну дію сулодексиду завдяки захисту глікокаліксу, його регенерації та пригніченню гепаринази. Крім того, сулодексид пригнічує вивільнення низки цитокінів, хемокінів, колонієстимулювальних факторів і матриксної металопротеїнази-2, -9. Відновлення негативного заряду глікокаліксу на мембрані ендотелію перешкоджає адгезії лейкоцитів і тромбоцитів. Чинні європейські й українські рекомендації щодо ведення пацієнтів із ХЗВ включають сулодексид у комплексне лікування як на ранніх стадіях, так і на стадії венозних трофічних виразок (високий рівень доказовості),

а також у разі виникнення діабетичної стопи. Систематичний огляд і метааналіз 26 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що сулодексид збільшує безболісну та максимальну відстань ходьби при ЗПА, прискорює загоєння трофічних виразок у разі ЦД. Дослідження, котрі вивчали вплив сулодексиду на загоєння виразок у пацієнтів із ХЗВ класу С6 за СЕАР і ЦД 2-го типу, вказують, що внутрішньом'язові ін'єкції препарату в дозі 600 ЛО щодня впродовж 3 тижнів із наступним пероральним застосуванням у дозі 250-500 ЛО двічі на день протягом 4-7 тижнів забезпечили загоєння трофічних виразок у середньому на 27 днів раніше, ніж у контрольній групі. Отже, мультимодальна активність сулодексиду, яка поєднує ендотеліопротекторний, протизапальний, флебодинамічний і антитромботичний, профібринолітичний ефекти, впливає на ключові механізми ХЗВ і діабетичної ангіопатії, покращуючи прогноз захворювання та знижуючи ризик розвитку тяжких ускладнень.

Питання макросудинних ускладнень ЦД та можливості їх профілактики висвітлив **член-кореспондент НАМН України, керівник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко**. За оцінками, проведеними в США, пацієнт із ЦД має вдвічі-втричі вищий ризик ССЗ, вдвічі-вчетверо вищу захворюваність і смертність від ССЗ та 60% шанс померти від ССЗ. У людей із ЦД поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 14-21%, поширеність СН – 19-26%, ЗПА – 16-29%, інсульту – 8-12% (Dal Canto E. et al., 2019). Існує низка спільних чинників ризику для ССЗ та діабету. Зокрема, АГ є основним чинником ризику ССЗ й інсульту. При цьому дослідження показали зв'язок між високим тиском і резистентністю до інсуліну. Коли в пацієнта співіснують АГ та ЦД, ризик розвитку ССЗ суттєво зростає. Гіперхолестеринемія й високий рівень тригліцеридів крові часто трапляються в пацієнтів із передчасною ІХС і діабетичною дисліпідемією. Слід зазначити, що ожиріння також є чинником ризику ССЗ і тісно пов'язане з резистентністю до інсуліну. Ці два патологічні стани часто поєднуються з іншими чинниками ризику, зокрема з АГ. Важливим модифікованим чинником ризику інсулінорезистентності та ССЗ також є відсутність фізичної активності. Куріння (незалежно від того, є діабет чи ні), своєю чергою, підвищує ризик ССЗ й інсульту (АНА, 2021).

Основні механізми діабетичного ураження серця включають: оксидантний стрес, запалення, зміни метаболічних шляхів (аномалії в утилізації

субстрату, порушення функції мітохондрій, утворення AGEs тощо), зміни на рівні регуляції інсуліну, регуляції генів, стрес ендоплазматичного ретикулу, нейрогуморальну активацію та загибель клітин серця (Ritchie R., Abel E., 2020).

Важливо пам'ятати, що збільшення частоти макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу спостерігається навіть за умови контролю таких чинників ризику, як АГ, HbA_{1c}, куріння, холестерин ліпопротеїнів низької щільності й альбумінурія (Rawshani A. et al., 2018). Тому ці хворі потребують особливої уваги та ретельного контролю всіх відомих чинників ризику. СН – одне з перших клінічних проявів діабет-асоційованих ССЗ (Shah A. et al., 2015). Результати дослідження SAVOR-TIMI 53 продемонстрували, що ССЗ є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД 2-го типу – 66,3%. У структурі серцево-судинної смертності переважає раптова серцева смерть (30,1%), решту становить смерть від СН (10,5%), цереброваскулярних хвороб (7,1%), гострого ІМ (5,3%) та інших імовірно серцево-судинних станів (13,3%).

Сучасна стратегія ведення пацієнтів високого ризику із ЦД 2-го типу передбачає модифікацію способу життя, контроль глікемії й артеріального тиску, корекцію ліпідів крові, антитромбоцитарну терапію, корекцію кардіоренального ризику (ІНЗКТГ-2, арГПП-1) та реваскуляризацію. Проте така стратегія не забезпечує повного запобігання небажаним подіям: є певний «залишковий ризик», який потребує додаткової патогенетичної терапії.

Негативний вплив діабету на серцево-судинну систему реалізується багатьма механізмами, проте центральною ланкою патогенезу є ДЕ (Oto A., 2013). Можливість впливу на цю патогенетичну ланку було вивчено в дослідженні IPO-V2, яке включало 3986 пацієнтів у ранні терміни після перенесеного ІМ. Упродовж періоду спостереження 12 місяців зареєстровано 237 смертей: 7,1% у групі контролю та 4,8% у групі сулодексиду (зниження ризику на 32%, $p=0,0022$). У групі сулодексиду ризик смерті від СН знизився на 58% ($p=0,007$), раптової смерті – на 36% ($p=0,046$), виникнення повторного ІМ – на 28% ($p=0,035$) (Condorelli M. et al., 1994).

У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі проаналізовано 340 досліджень, з яких відібрано 6 РКД за участю 7596 пацієнтів з ІМ в анамнезі, венозною тромбоемболією, ЗПА чи факторами ризику ССЗ і нефропатією. Середня тривалість спостереження становила 11,6 місяця. Серед усіх пацієнтів 3811 приймали сулодексид, 3785 становили групу контролю. Кінцеві точки оцінки ефективності результатів включали: смертність від усіх причин, серцево-судинну смертність, ІМ, тромбоз глибоких вен (ТГВ), легеневу емболію, інсульт і кровотечі. Використання сулодексиду

асоціювалося зі зниженням ризику виникнення ІМ на 32% порівняно з контролем, зниженням ризику смерті від усіх причин на 33% та ризику серцево-судинної смерті на 60% порівняно з контролем (Bikdeli B. et al., 2019).

Продовжив тему ССЗ **старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Михайлович Лутай.** Доповідач наголосив, що інсулінорезистентність і гіперглікемія в пацієнтів із ЦД спричиняють активацію тромбоцитів і білків системи зсідання крові, а також зменшують потужність фібринолітичного потенціалу. Це створює передумови для розвитку не тільки артеріальних, а й венозних тромбозів та емболій, що підтверджується даними реальної клінічної практики. Зокрема, при аналізі національної бази даних Іспанії (47 190 пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії – ТЕЛА) ЦД виявився незалежним чинником ризику ТЕЛА, ймовірність розвитку якої за наявності ЦД збільшувалася на 22% у чоловіків і на 83% у жінок ($p < 0,001$). При цьому ЦД був також незалежним чинником ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із ТЕЛА поряд із такими чинниками, як літній вік (понад 60 років), супутні захворювання, ступінь обструкції легеневої артерії та фібриляція передсердь (Jiménez-García R. et al., 2020). За даними національної бази даних Німеччини (1 174 196 пацієнтів із ТЕЛА), у хворих із ТЕЛА та супутнім ЦД визначено не тільки значно вищі тромботичні ризики, а й більшу частоту геморагічних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту та внутрішньомозкових кровотеч (усі $p < 0,001$) (Schmitt V.H. et al., 2022). Подібні результати було отримано також Z. Zhang і співавт. (2017), які за результатами 3-місячного спостереження за дорослими пацієнтами з венозними тромбозами виявили збільшення ризику в 4,8 раза великих і 2,1 раза – клінічно значущих кровотеч у пацієнтів із супутнім ЦД. Отже, пацієнти з ЦД потребують проведення тривалішої й інтенсивнішої антикоагулянтної терапії, але лікування цих хворих має проводитися також з огляду на можливі геморагічні ускладнення.

Зважаючи на антитромботичну, протизапальну й ендотеліпротекторну дію сулодексиду, вивчалася ефективність його застосування для профілактики ТЕЛА та ТГВ. Багатоцентрове РКД SURVET проводилося в 7 країнах Європи за участю 615 пацієнтів із першим епізодом ідіопатичної венозної тромбоемболії (ТГВ – 92%, ТЕЛА – 8%) після 3-12 місяців терапії антагоністом вітаміну К. Упродовж 2 років спостереження виявлено значно нижчий ризик

повторних венозних тромбоемболій у групі сулодексиду порівняно з плацебо (коефіцієнт ризику 0,45 (0,24-0,81), $p = 0,01$). Упродовж періоду спостереження в кожній із груп виникло по 2 клінічно значущі кровотечі, великих кровотеч не було (Andreozzi G.M. et al., 2015). Настанови Європейського кардіологічного товариства з менеджменту легеневої емболії рекомендують розглянути застосування сулодексиду для подовженої вторинної профілактики венозних тромбоемболій пацієнтам, які відмовляються від прийому пероральних антикоагулянтів або не переносять їх (Konstantinidis S. et al., 2019).

Що стосується проблеми периферичного атеросклерозу, то 16% людей віком ≥ 55 років мають атеросклероз артерій нижніх кінцівок. Окрім віку, чинниками ризику цього стану є куріння та діабет. Понад 50% пацієнтів не мають симптомів, понад 60% пацієнтів мають атеросклероз інших судинних басейнів. Цій когорті рекомендовано антитромбоцитарну терапію. Проте, незважаючи на прийом ацетилсаліцилової кислоти, ризик ІМ, інсульту чи раптової смерті залишається високим – до 9% на рік. За результатами останніх метааналізів, у пацієнтів із діабетичним ураженням периферичних артерій у групі лікування сулодексидом дистанція безболісної ходьби збільшилася в середньому на 84 метри, тобто в 1,6 раза порівняно з контрольною групою; максимальна дистанція ходьби збільшилася в середньому на 316 метрів, тобто у 2,4 раза порівняно з групою контролю (рис. 4); загоєння діабет-асоційованих трофічних виразок відзначалося в середньому на 27 днів раніше, ніж у групі контролю (Bignamini A., 2021; Gaddi A.V. et al., 2020).

Старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Олег Ігорович Іркін зупинився на проблемі оптимального лікування СН. Доповідач зауважив, що СН – це глобальна пандемія, котра охоплює 26 млн людей у світі, й одна з найпоширеніших коморбідностей ЦД 2-го типу (Ambrosy A. et al., 2014). Незадовільний глікемічний контроль діабету подвоює ризик СН (Dei Cas A. et al., 2015). Збільшення HbA_{1c} на кожен 1% підвищує ризик виникнення СН на 15%, госпіталізації через СН – на 36% (Erqou S. et al., 2013; van Melle J. et al., 2010). ЦД часто спричиняє діастолічну дисфункцію. Незалежно від показників фракції викиду лівого шлуночка виживання в пацієнтів із СН і діабетом значно нижче, ніж у пацієнтів без діабету. У пацієнтів із ЦД може виникати діабетична кардіоміопатія, найнадійнішими критеріями якої є сироваткові

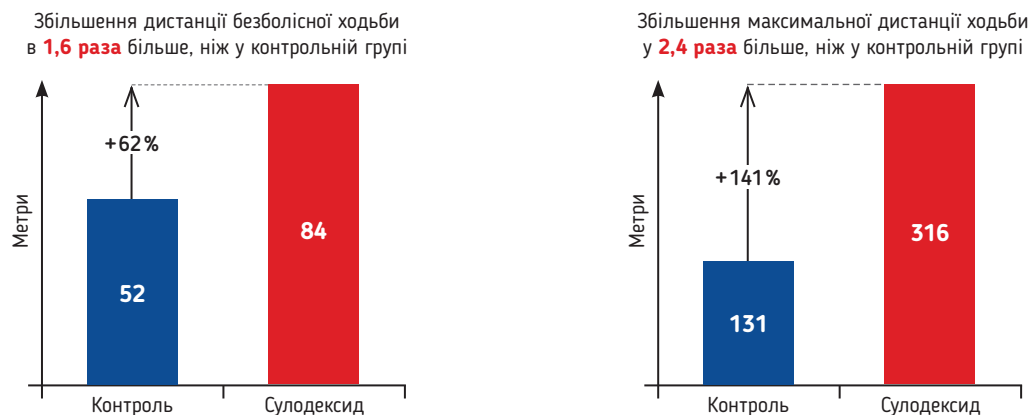


Рис. 4. Вплив сулодексиду на дистанцію безболісної ходьби, за результатами метааналізу, в пацієнтів із діабетичним ураженням

рівні NT-proBNP >125 пг/мл в осіб із нормальною або надмірною масою тіла та >100 пг/мл у людей з ожирінням у поєднанні з принаймні двома з таких ехокардіографічних аномалій: збільшення лівого передсердя, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція. Отже, діабетична кардіоміопатія є ознакою високого ризику СН незалежно від діагностичних критеріїв, які застосовуються. Ризик діабетичної кардіоміопатії вищий серед пацієнтів старшого віку з вищими показниками глікемії натще й індексу маси тіла, а також у разі погіршення функції нирок (Segar M. et al., 2021).

ЦД 2-го типу є вагомим чинником ризику СН як безпосередньо через порушення функції серця, так і опосередковано через такі супутні стани, як АГ, ІХС, ниркова дисфункція, ожиріння й інші порушення обміну речовин. Серед пацієнтів із СН поширеність ЦД 2-го типу становить 20-40% залежно від досліджуваної популяції, характеристик чинників ризику, географічного регіону та віку, що пов'язано з гіршим прогнозом. З іншого боку, пацієнти із СН демонструють підвищений ризик виникнення ЦД 2-го типу порівняно з тими, хто не має СН. Здебільшого це зумовлено механізмами, пов'язаними з резистентністю до інсуліну, зокрема запаленням та оксидантним стресом (Palazzuoli A., Iacoviello M., 2023). Отож оптимальна терапія СН у цій когорті має враховувати метаболічні ефекти препаратів.

Важливу роль у патогенезі СН відіграє ДЕ. Як відомо, нормальний ендотелій виконує низку важливих функцій: урівноважує клітинну проліферацію та загибель; регулює фібриноліз за допомогою збалансованого вироблення антикоагулянтних і прокоагулянтних факторів; генерує велику кількість біоактивних молекул – NO, простагландини, цитокіни, які відіграють вирішальну роль у фізіологічному перерозподілі регіонального кровотоку

(Giannitsi S. et al., 2019). Серед чинників, які призводять до ДЕ й атеросклерозу, розглядають ЦД, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, ожиріння, стрес, куріння, віруси, гомоцистеїнемію та запалення. Існує декілька механізмів, за якими ДЕ порушує функцію кардіоміоцитів: гіпоксія, зумовлена вазоконстрикцією, порушенням капілярів і протромботичним фенотипом; фіброз; запалення; порушення бар'єрної функції (Cornuault L. et al., 2022). Установлено, що за наявності діабету ДЕ часто зумовлена саме порушенням глікокаліксу (Qiu Y. et al., 2022). Результати низки досліджень свідчать про здатність сулодексиду протидіяти ДЕ, спричиненій метаболічними та неметаболічними стресами, шляхом залучення внутрішньоклітинного шляху автофагії. Цей досвід значно розширює знання про механізми дії сулодексиду при ДЕ та підтримує його використання для лікування ССЗ (De Felice F. et al., 2019).

За підсумками Ради експертів прийнято резолюцію щодо сучасного рівня контролю ЦД і можливостей його підвищення.

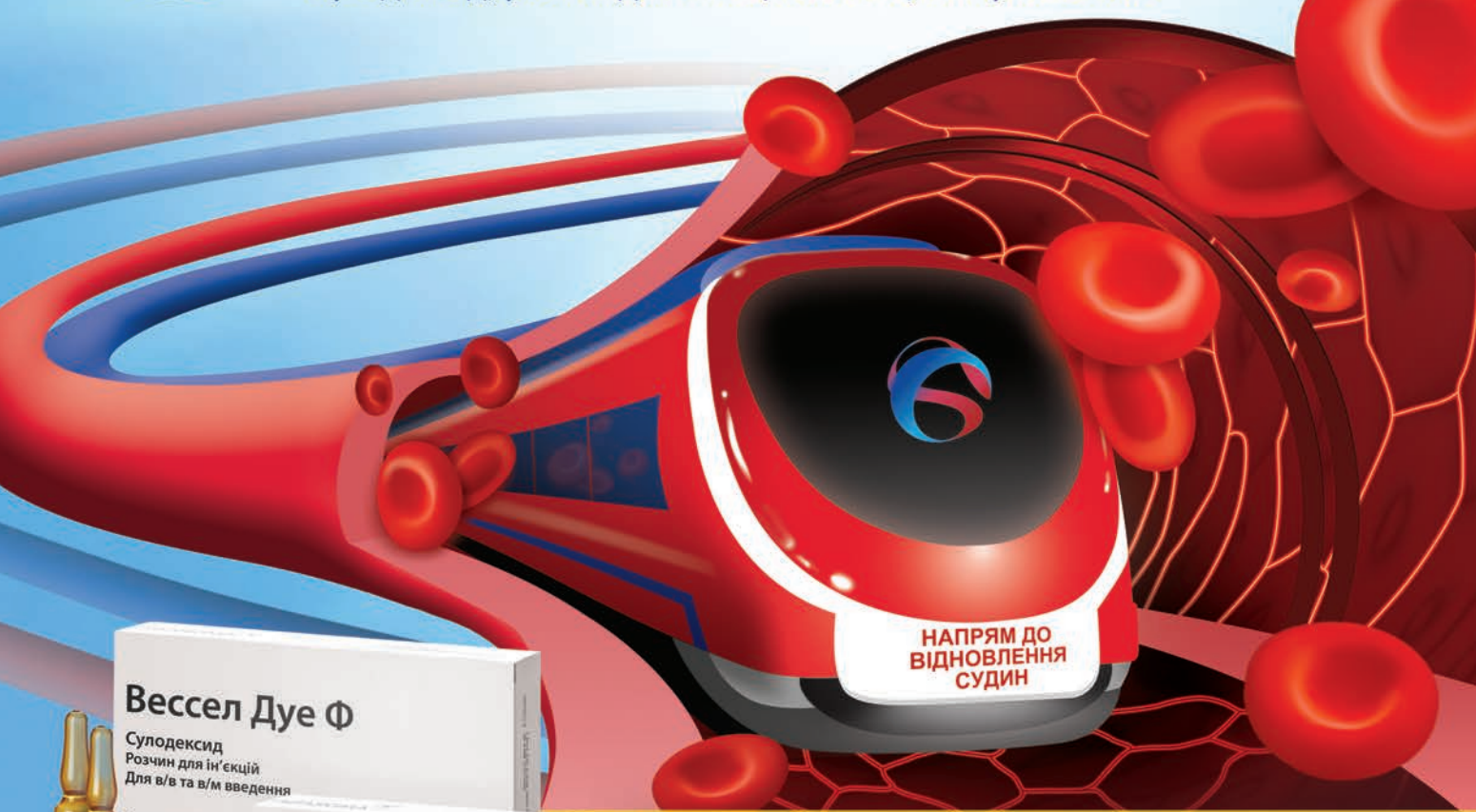
Для ефективного та безпечного лікування людей із ЦД і запобігання розвитку діабетичних ускладнень потрібно:

1. Оптимізувати наявні стандарти лікування пацієнтів із ЦД, включивши в перелік сучасні препарати з доведеною ефективністю, спрямовані не тільки на лікування, а й на профілактику ускладнень ЦД.
2. Рекомендувати сулодексид (Вессел Дуе Ф) для комплексного лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів і покращення їх прогнозу.
3. Забезпечити умови для соціального захисту та реабілітації людей із ЦД.



ВЕССЕЛ® ДУЕ Ф

Сулодексид, розчин для ін'єкцій 600 ЛО, капсули 250 ЛО



- Ендотеліопротектор з протизапальною та антитромботичною дією¹
- Патогенетичне лікування хронічних захворювань вен та артерій різного генезу²

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ³

Показання

- Ангіопатії з підвищеним ризиком тромбозу, у т.ч. тромбоз після перенесеного гострого інфаркту міокарда;
- Оклюзивні захворювання периферичних артерій як атеросклеротичного, так і діабетичного генезу;
- Флебопатії та тромбоз глибоких вен;
- Мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макроангіопатії (синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія), зумовлені ЦД;
- Тромбофілія, антифосфоліпідний синдром;
- Гепариніндукована тромбоцитопенія;
- Цереброваскулярні захворювання: інсульт (гострий ішемічний інсульт і період ранньої реабілітації після перенесеного інсульту);
- Дисциркуляторна енцефалопатія, спричинена атеросклерозом, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, та судинна деменція;

Побічні реакції. Поширені: запаморочення, біль у верхній частині черевної порожнини, діарея, нудота, шкірне висипання. Непоширені: головний біль, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, диспепсія, метеоризм, блювання, екзема, еритема, кропив'янка. Рідкісні: втрата свідомості, шлункова кровотеча, периферичний набряк, що супроводжується зниженням згортання крові.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, гепарину та гепариноподібних речовин, або до будь-яких інших компонентів препарату. Геморагічний діатез та захворювання, що супроводжуються зниженням згортання крові.

Склад. Діюча речовина: сулодексид; 1 капсула містить 250 ЛО (ліпопротеїнолітичних одиниць) сулодексиду; 1 ампула (2 мл розчину) містить 600 ЛО сулодексиду

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Сулодексид. Код АТХ B01A B11.

Фармакологічні властивості. Сулодексиду притаманна антитромботична, антикоагуляційна, профібринолітична та ангіопротекторна дія. Антикоагуляційна дія сулодексиду зумовлена його спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антитромботична дія сулодексиду опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу та секретії простацикліну (PGI₂) та зменшенням рівня фібриногену у плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітору. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структурної та функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією шільності негативного заряду базальних мембран судин. **Відпускається за рецептом.** **Виробник:** Альфасігма С.н.А./Alfasigma S.p.A., Katalent Italia C.n.A./Katalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Біа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Регістраційне посвідчення: UA/8123/01-02/01 від 2.01.2019

1. Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1):31-38. DOI: (10.1111/jth.14324).

2. V. MASOLA et al., Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int. Angiology 2014 Jun; 33(3):243-54.

3. Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



СОНА
ФАРМЕКСІМ

ALFASIGMA

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я. У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь-ласка, надішліть повідомлення у Державний Експертний Центр України за посиланням: <http://aisf.decs.gov.ua>. Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-Фармексім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com

РЕКОМЕНДАЦІЇ МІЖНАРОДНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ Й АМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ЩОДО ЛІКУВАННЯ АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ДІАБЕТОМ ІНФЕКЦІЙ СТОПИ (IWGDF/IDSA, 2023)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Поширеність цукрового діабету (ЦД) у всьому світі зростає. За даними Міжнародної федерації діабету, станом на 2021 р. у світі налічувалося 537 млн дорослих із цією хворобою.

Паралельно з наростанням поширеності ЦД збільшується й кількість ускладнень із боку стопи. Асоційовані з діабетом інфекції стопи (АДІС) пов'язані зі значною захворюваністю, оскільки потребують частих відвідувань лікаря, щоденного догляду за раною, протимікробної терапії, хірургічних процедур і високих витрат на медичну допомогу.

АДІС залишаються найпоширенішим ускладненням ЦД, яке призводить до госпіталізації, та провідною причиною ампутації нижніх кінцівок.

Систематичний доказовий підхід до ведення пацієнтів з АДІС покращує результати лікування та допомагає уникнути ускладнень. Медичну допомогу в таких випадках повинна надавати міждисциплінарна команда, яка має включати спеціаліста з інфекційних захворювань або фахівця з клінічної мікробіології. Лікування АДІС передбачає оптимальний місцевий догляд за раною (очищення, усунення детриту), зниження тиску на стопу, оцінку стану периферичних судин і метаболічний (зокрема глікемічний) контроль.

Інфекції шкіри та м'яких тканин у осіб із ЦД найчастіше виникають на тлі периферичної нейропатії та часто – на тлі хвороби периферичних артерій (ХПА). Дефект епідермісу, а іноді й дерми колонізує складний комплекс бактерій, які надалі розмножуються й індукують запальну відповідь. Оскільки всі рани заселяють мікроби, часто потенційно патогенні, ранову інфекцію не можна діагностувати на підставі результатів дослідження мікробної культури. Натомість АДІС діагностують клінічно, з огляду на ознаки запального процесу з утворенням рани на стопі (нижче кісточки). Варто пам'ятати, що в осіб із ЦД ознаки запалення можуть бути замасковані периферичною нейропатією, ХПА чи імунною дисфункцією. Наявність ХПА збільшує ризик незадовільного загоєння й ампутації, тому слід оцінювати перфузію рани та за потреби проводити ревазуляризацію.

Хоча більшість АДІС є відносно поверхневими, мікроорганізми можуть поширюватися в підшкірні тканини, в тому числі фасції, сухожилки, м'язи, суглоби та кістки. Анатомія стопи, яка передбачає наявність кількох окремих, але сполучених компартментів, зумовлює проксимальне поширення інфекції та розвиток ішемічного некрозу тканин в ураженому компартменті. За відсутності швидкої

діагностики та належного лікування АДІС прогресують, іноді швидко, тому в разі тяжкої АДІС спеціаліст із досвідом лікування інфекційних хвороб повинен оцінити стан пацієнта впродовж 24 годин після розвитку інфекції. Накопичення гнійних виділень, особливо за високого локального тиску або наявності некрозу, потребують швидкої (зазвичай протягом 24 годин) хірургічної декомпресії та дренивання.

❑ **Примітка: проведіть неінвазивну діагностику ХПА біля ліжка хворого.**

ДІАГНОСТИКА

Рекомендація 1

Діагностуйте асоційовані з ЦД інфекції м'яких тканин клінічно, з огляду на місцеві або системні ознаки та симптоми запалення. Оцінюйте тяжкість АДІС за допомогою класифікації Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи й Американського товариства інфекційних хвороб (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікаційна система для визначення наявності та встановлення тяжкості інфекції стопи в осіб із ЦД¹

Клінічна класифікація інфекції, визначення	Класифікація IWGDF/IDSA
Відсутність системних або локальних симптомів чи ознак інфекції	1. Неінфікована
Інфікована рана стопи. Наявні щонайменше 2 з ознак: • місцевий набряк або ущільнення; • еритема навколо рани розміром >0,5, але <2 см ² від краю; • місцева чутливість або біль; • місцеве підвищення температури; • гнійні виділення. Відсутні інші причини запальної відповіді шкіри (травма, подагра, гостра нейроартропатія Шарко, перелом, тромбоз чи венозний стаз)	2. Незначної тяжкості
Інфекція без системних проявів, яка включає такі ознаки: • еритема навколо рани розміром ≥2 см ² від краю та/або • ураження тканин, глибших за шкіру та підшкірні тканини (тобто сухожилків, м'язів, суглобів і кісток) ³	3. Помірної тяжкості
Інфекція із залученням кісток (остеомиєліт)	Додайте примітку «О»
Будь-яка інфекція стопи з асоційованими системними проявами (проявами синдрому системної запальної відповіді), які включають ≥2 з ознак: • температура >38 °C або <36 °C; • частота серцевих скорочень >90 ударів/хв; • частота дихання >20 рухів/хв або парціальний тиск CO ₂ <4,3 кПа (32 мм рт. ст.); • кількість лейкоцитів >12 000/мм ³ або <4×10 ⁹ /л або >10% незрілих (паличкоядерних) клітин	4. Тяжка
Інфекція із залученням кісток (остеомиєліт)	Додайте примітку «О»

Примітки: ¹ інфекція будь-якої частини стопи; ² від краю рани в будь-якому напрямку; ³ якщо остеомиєліт виникає за відсутності ≥2 ознак/симптомів місцевого або системного запалення, класифікуйте інфекцію як ступінь 3(О) (за наявності <2 критеріїв синдрому системної запальної відповіді) або 4(О) (за наявності ≥2 критеріїв синдрому системної запальної відповіді).

Рекомендація 2

Розгляньте госпіталізацію для всіх осіб із ЦД й інфекцією стопи, в яких спостерігається тяжка інфекція стопи за класифікацією IWGDF/IDSA чи помірно тяжка інфекція, поєднана з ключовими коморбідностями.

У цих рекомендаціях діагностика АДІС ґрунтується на доказах наявності запалення та синдрому системної запальної відповіді. У зв'язку з вагомим впливом остеомиєліту на перебіг процесу пропонується позначати наявність цього ускладнення літерою «О», яку додають до ступеня тяжкості.

Госпіталізація є дороговартісним ресурсом і для пацієнта асоціюється зі значними незручностями та ризиком нозокоміальних інфекцій. Утім, деякі пацієнти з АДІС однозначно потребують госпіталізації, наприклад особи з тяжкою інфекцією або значущими коморбідностями, як-от ХПА (табл. 2). Слід зауважити, що наявність остеомиєліту не завжди потребує госпіталізації, оскільки значна кількість цих хворих є клінічно стабільними та можуть лікуватися пероральними антибіотиками.

ТАБЛИЦЯ 2. Характеристики, які свідчать про серйозну АДІС і є потенційними показаннями до госпіталізації

А. Ознаки, які свідчать про серйозну АДІС

Раноспецифічні

Рана	Проникає в підшкірні тканини (фасції, сухожилки, м'язи, суглоби або кістки)
Целюліт	Поширений (>2 см), віддалений від виразки або такий, що швидко прогресує (включаючи лімфангіт)
Місцеві ознаки або симптоми	Значне запалення чи ущільнення, крепітація, бульи, зміна кольору шкіри, некроз або гангрена, екхімози або петехії, втрата чутливості чи виникнення локалізованого болю

Загальні

Перебіг	Гострий початок/погіршення або швидке прогресування
Системні ознаки	Гарячка, озноб, гіпотензія, сплутаність свідомості, зменшення об'єму циркулювальної крові
Лабораторні обстеження	Лейкоцитоз, значно підвищений уміст СРБ або ШОЕ, тяжка гіперглікемія чи наростання вмісту глюкози, ацидоз, уперше виникла азотемія або наростання азотемії, електролітний дисбаланс
Ускладнювальні ознаки	Наявність стороннього тіла (випадкового або хірургічно імплантованого), колота рана, артеріальна чи венозна недостатність, лімфедема, імуносупресивний стан, гостре ушкодження нирок
Невдача лікування	Прогресування на тлі належної антибіотикотерапії та підтримувального лікування

Б. Чинники, за наявності яких слід розглянути госпіталізацію

Тяжка інфекція (див. ознаки вище)
Метаболічна чи гемодинамічна нестабільність
Потреба у внутрішньовенній терапії (недоступній/неможливій в амбулаторних умовах)
Потреба в діагностичних обстеженнях, недоступних в амбулаторних умовах
Тяжка ішемія стопи
Потреба в хірургічних процедурах (більш значущих, аніж втручання одного дня)
Невдача амбулаторного лікування
Потреба у складніших перев'язках, аніж ті, які може забезпечити сам пацієнт або особа, котра за ним доглядає
Потреба в ретельному безперервному спостереженні

Рекомендація 3

В осіб із ЦД та, ймовірно, інфікованою виразкою стопи, в яких результати клінічного огляду є неоднозначними або не підлягають інтерпретації, визначайте вміст запальних біомаркерів сироватки, зокрема С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та прокальцитоніну.

Сироваткові тести на визначення маркерів запалення є широко доступними, легкими у виконанні й, окрім визначення прокальцитоніну, недорогими. Особливу увагу варто звернути на рівень лейкоцитів, який є одним із критеріїв тяжкості АДІС, хоча приблизно в половини пацієнтів із такими інфекціями вміст лейкоцитів є нормальним. ШОЕ є вищою в осіб з інфікованими виразками стопи порівняно з неінфікованими, але на рівень цього показника можуть впливати численні коморбідні стани, наприклад анемія й азотемія. Аналогічна тенденція спостерігається для СРБ і прокальцитоніну. Запальні біомаркери застосовуються тоді, коли клінічна оцінка не дає можливості однозначно встановити діагноз.

Рекомендація 4

Для діагностики асоційованих із ЦД інфекцій м'яких тканин не рекомендується застосовувати оцінку температури стопи та кількісний мікробний аналіз.

Дані щодо цінності візуалізаційних досліджень при інфекціях м'яких тканин є суперечливими. Інфрачервона чи цифрова термографія не покращує діагностику АДІС і не дає змоги прогнозувати клінічні наслідки.

Деякі автори пропонують застосовувати для диференційної діагностики інфікованих і неінфікованих виразок стопи велику кількість бактерій ($\geq 10^5$ колонієутворювальних одиниць) у культурі, але переконливі підтвердження такого методу відсутні. Загалом визначення так званого біотягаря рани є часозатратним і відносно дорогим.

Рекомендація 5

У людини з підозрою на АДІС розгляньте забір зразка м'яких тканин для вирощування культури причинних мікроорганізмів, бажано асептичний забір тканин із рани за допомогою кюретажу або біопсії.

У більшості випадків аналіз такого зразка надає цінну інформацію стосовно причинного патогена та його антибіотикочутливості, але в разі гострої нетяжкої АДІС у пацієнта, який нещодавно не отримував антибіотиків і не має чинників ризику наявності нетипової або антибіотикорезистентної флори, доцільним є емпіричний підбір лікування.

Рекомендація 6

Використовуйте звичайні, а не молекулярні, мікробіологічні методи для початкової ідентифікації патогенів зі зразків м'яких тканин або кісток пацієнтів з АДІС.

Для молекулярних і традиційних мікробіологічних методів дослідження продемонстровано високий відсоток збігів. Окрім того, молекулярні методи, як-от метагеномне секвенування нового покоління, не прискорюють ідентифікацію патогена та не дають можливості відрізнити мертві бактерійні клітини від живих, що може спричинити необґрунтоване застосування антибіотиків широкого спектра. Імовірно, молекулярні методи активно застосовуватимуться в майбутньому, але станом на сьогодні застосування їх у рутинній практиці не рекомендовано.

Рекомендація 7

Для діагностики остеомієліту стопи в осіб із діабетом розгляньте зондову пробу кістки в рані, рентгенографію та визначення ШОЕ, СРБ або прокальцитоніну.

Наявність інфекційного процесу в кістці значно підвищує ризик ампутацій. Велике значення в діагностиці остеомієліту має зондова проба, але на достовірність результату впливають досвід лікаря, локалізація й етіологія виразки. Кожному пацієнту з підозрою на інфекцію кістки слід виконувати рентгенографію стопи, оскільки цей метод є недорогим, широко доступним і безпечним. Доцільно повторювати обстеження раз на 2-3 тижні, оскільки гострий остеомієліт не завжди помітний на звичайній рентгенограмі.

Що стосується ШОЕ, СРБ і прокальцитоніну, то доцільно застосовувати ці методи в поєднанні з іншими діагностичними обстеженнями.

Рекомендація 8

Якщо діагноз асоційованого з ЦД остеомієліту стопи залишається сумнівним, незважаючи на результати клінічного обстеження, рентгенографії та лабораторних обстежень, виконайте магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Рекомендація 9

Як альтернативу МРТ розгляньте позитронно-емісійну томографію, лейкоцитарну сцинтиграфію або однофотонну емісійну комп'ютерну томографію.

У багатьох пацієнтів для діагностики остеомієліту складні візуалізаційні методи не потрібні; найпоширенішим і найкраще вивченим із таких методів є МРТ. Збільшити точність методу можна за допомогою розгляду отриманих зображень іще одним спеціалістом.

Рекомендація 10

У разі підозри на остеомієліт стопи (до чи після лікування) розгляньте інтраопераційний або перкутанний забір зразка кістки (а не м'яких тканин) для дослідження культури бактерій.

Дослідження зразка кістки є золотим стандартом діагнозу остеомієліту та єдиним точним способом установлення причинного патогена. Для максимально точного результату слід уникати контамінації зразка кістки флорою шкіри, тобто забір має здійснюватися перкутанно через інтактну неінфіковану шкіру або інтраопераційно.

ЛІКУВАННЯ

Рекомендація 11

Не лікуйте клінічно неінфіковані виразки стопи системними чи місцевими антибіотиками з метою зниження ризику нових інфекцій або сприяння загоєнню виразок.

Рекомендація 12

Застосовуйте будь-які схеми системної антибіотикотерапії, котрі, за даними опублікованих рандомізованих клінічних досліджень, продемонстрували ефективність у стандартних дозах у лікуванні осіб із ЦД ІІ інфекціями м'яких тканин стопи. Пацієнтам із діабетичною інфекцією шкіри або м'яких тканин стопи призначайте антибіотикотерапію на 1-2 тижні. Розгляньте продовження лікування (наприклад, до 3-4 тижнів), якщо вираженість інфекції знижується, але вона залишається широкою та зменшується повільніше, ніж очікувано, або якщо пацієнт має тяжку ХПА. Якщо докази наявності інфекції не зникли через 4 тижні адекватного лікування, повторно оцініть стан пацієнта та розгляньте потребу в подальших діагностичних дослідженнях чи альтернативному лікуванні.

Рекомендація 13

Обирайте антибіотик для лікування АДІС залежно від імовірного або доведеного причинного патогена та його антибіотикочутливості, клінічної тяжкості інфекції, опублікованих доказів ефективності цього засобу при інфікованій діабетичній стопі, ризику побічних ефектів, включаючи колатеральне знищення коменсальної флори, імовірності міжлікарських взаємодій, доступності та вартості засобу.

Рекомендація 14

В осіб з АДІС незначної тяжкості, які нещодавно не отримували антибіотикотерапії та проживають у Північній Америці або Західній Європі, обирайте препарати, що діють лише на аеробні грампозитивні патогени (β-гемолітичні стрептококи та золотисті стафілококи, включаючи метицилінорезистентні штами, якщо це показано).

Рекомендація 15

В умовах помірного клімату не призначайте емпірично антибіотикотерапію АДІС, спрямовану на *Pseudomonas aeruginosa*. В осіб із помірно тяжкою або тяжкою інфекцією, які проживають у Азії або Північній Африці, призначайте емпіричну антибіотикотерапію *P. aeruginosa*, якщо цю бактерію було ізольовано з культури, отриманої з ураженої ділянки впродовж кількох попередніх тижнів.

Призначення антибіотикотерапії при клінічно неінфікованих виразках не прискорює загоєння та не зменшує ризику розвитку клінічно явної інфекції. Культури бактерій із відкритих ран зазвичай виявляють мікроорганізми, деякі з яких є патогенними, але це не означає, що рана інфікована. У разі клінічно неінфікованих ран потенційні небезпеки призначення антибіотиків переважають над теоретичними перевагами.

Дослідження показують, що лікування будь-яким адекватно підібраним пероральним або парентеральним препаратом із більшості класів антибіотиків здебільшого є ефективним. За нетяжких АДІС найімовірнішими причинними патогенами є грампозитивні бактерії. Якщо ж культура виявляє інші патогени, можна адаптувати антибіотикотерапію залежно від отриманих результатів. Пропоновані схеми антибіотикотерапії наведено в таблиці 3.

Бактерії роду *Pseudomonas* є рідкісними в Північній Америці та Європі й поширенішими в країнах із (суб-) тропічним кліматом.

Ураховуючи полімікробну природу АДІС, варто дотримуватися заходів профілактики антибіотикорезистентності: якщо змога, досягати контролю джерела інфекції за допомогою хірургічного втручання; розпочинати лікування з емпіричної антибіотикотерапії препаратом вузького спектра з найменшою кількістю побічних ефектів, найменшою тривалістю лікування, найбезпечнішим і найдешевшим способом введення; переходити на прицільну (бажано пероральну) антибіотикотерапію препаратами, обраними на підставі дослідження культури бактерій.

ТАБЛИЦЯ 3. Пропоновані схеми антибіотикотерапії відповідно до клінічних проявів і мікробіологічних даних¹

Тяжкість інфекції	Додаткові чинники	Типовий патоген (-и) ²	Потенційне емпіричне лікування ³
Незначна	Ускладнювальні чинники відсутні	Грампозитивні коки	Напівсинтетичний пеніциліназорезистентний пеніцилін (клоксацилін); цефалоспорины першого покоління (цефалексин)
	Алергія або непереносимість β-лактамів	Грампозитивні коки	Кліндаміцин; фторхінолони (лево-/моксифлоксацин); триметоприм/сульфаметоксазол; доксициклін
	Нещодавня антибіотикотерапія	Грампозитивні коки + грамнегативні палички	β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 1-го рівня (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам); фторхінолон (лево-/моксифлоксацин); триметоприм/сульфаметоксазол
	Високий ризик інфікування метицилінорезистентними золотистими стафілококами	Метицилінорезистентні золотисті стафілококи	Лінезолід; триметоприм/сульфаметоксазол; кліндаміцин; доксициклін; фторхінолон (лево-/моксифлоксацин)
Помірно тяжка чи тяжка ⁴	Ускладнювальні чинники відсутні	Грампозитивні коки ± грамнегативні палички	β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 1-го рівня (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам); цефалоспорины другого та третього покоління (цефуросим, цефотаксим, цефтріаксон)
	Нещодавня антибіотикотерапія	Грампозитивні коки ± грамнегативні палички	β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 2-го рівня (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам); цефалоспорины другого та третього покоління (цефуросим, цефотаксим, цефтріаксон); карбапенеми групи 1 (ертапенем). Залежить від попереднього лікування; зверніться за порадою до спеціаліста
	Мацерована виразка чи теплий клімат	Грамнегативні палички, включаючи <i>Pseudomonas</i>	β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 2-го рівня (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам); напівсинтетичний пеніциліназорезистентний пеніцилін (клоксацилін) + цефтазидим або ципрофлоксацин; карбапенеми групи 2 (меропіменем)

Ішемізована кінцівка / некроз / газоутворення	Грампозитивні коки ± грамнегативні палички ± суворі анаероби	β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 1-го рівня (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) або β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамаз 2-го рівня (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам); карбапенеми групи 1 (ертапенем) або групи 2 (меро-/іміпенем); цефалоспорины другого (цефуроксим) або третього (цефотаксим, цефтріаксон) покоління + кліндаміцин або метронідазол
Чинники ризику інфікування метицилінорезистентними золотистими стафілококами	Метицилінорезистентні золотисті стафілококи	Розгляньте додавання або заміну на глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін); лінезолід, даптоміцин; фузидієву кислоту, триметоприм/сульфаметоксазол; доксициклін
Високий ризик інфікування резистентними грамнегативними паличками	Препарати з β-лактамазами розширеного спектра дії	Карбапенеми (ерта-/меро-/іміпенем); фторхінолони (ципрофлоксацин); аміноглікозиди (амікацин); колістин

Примітки: антибіотики в дужках наведено як приклади. Чинниками високого ризику інфікування метицилінорезистентними золотистими стафілококами є попереднє інфікування або колонізація цими бактеріями; чинниками ризику інфікування метицилінорезистентними золотистими стафілококами – тривала госпіталізація, перебування у відділенні інтенсивної терапії, нещодавня госпіталізація, нещодавня антибіотикотерапія, інвазивні втручання, ВІЛ-інфекція, перебування в закладах догляду, відкриті рани, гемодіаліз, виписка з довгостроковим установленням центрального венозного доступу.

¹ Рекомендації ґрунтуються на теоретичних положеннях і результатах наявних клінічних досліджень.

² Стосується бактерій, ізольованих з інфікованої виразки стопи.

³ У звичайних рекомендованих дозах. Якщо вказано кілька препаратів, варто призначати один із них (якщо не зазначено інше). Розгляньте модифікацію доз або заміну препарату в пацієнтів із коморбідними станами (азотемією, дисфункцією печінки й ожирінням).

⁴ У разі тяжких інфекцій зазвичай не варто призначати антибіотики перорально, крім випадків послідовної терапії після парентерального лікування.

Під час забору зразка слід максимально уникати звичайної колонізувальної флори, щоб обмежити ризик непотрібного призначення антибіотиків широкого спектра. У складних випадках, зумовлених нетиповими чи високорезистентними патогенами, клініцистам слід консультуватися з інфекціоністами або мікробіологами.

Переваг жодного з окремих препаратів або класів доведено не було, крім двох досліджень, в одному з яких було виявлено достовірну перевагу ертапенему над тайгецикліном, а в другому – невелику перевагу піперациліну/тазобактаму над ертапенемом. Зважаючи на недостатню кількість даних, рекомендовано застосовувати будь-яку схему системної антибіотикотерапії, що продемонструвала ефективність у лікуванні пацієнтів із ЦД й інфекцією м'яких тканин стопи. Дозування зазвичай є стандартним, хоча терапія остеомієліту може потребувати вищих доз.

Обираючи дозу, лікарю варто звернутися до національних рекомендацій. Ми радимо розглянути β-лактамі антибіотики (пеніциліни (з інгібіторами β-лактамази або без них), цефалоспорины, карбапенеми), метронідазол (у поєднанні з іншими антибіотиками), кліндаміцин, лінезолід, тетрацикліни, триметоприм/сульфаметоксазол, даптоміцин, фторхінолони або ванкоміцин, але не тайгециклін.

Після хірургічної обробки рани при помірно тяжких або тяжких АДІС рекомендується 10-денна антибіотикотерапія.

Рекомендація 16

Після невеликої ампутації з приводу асоційованого з діабетом остеомієліту стопи та позитивної культури з краю кістки розгляньте антибіотикотерапію тривалістю до 3 тижнів, а після асоційованого з діабетом остеомієліту стопи без резекції або ампутації кістки – до 6 тижнів.

Призначаючи протимікробну терапію, слід забезпечити рівень препарату в сироватці, здатний гарантувати пенетрацію активної речовини в кістку. Зазвичай цього можна досягти при застосуванні антибіотиків у максимальних рекомендованих дозах і протягом тривалого часу (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 4. Тривалість протимікробної терапії залежно від клінічної ситуації

	Шлях введення	Тривалість
<i>Тяжкість інфекції шкіри та м'яких тканин</i>		
2: незначна	Пероральний	1-2 тижні*
3/4: помірно тяжка / тяжка	Внутрішньовенний, потім пероральний	2-4 тижні
<i>Тяжкість інфекції кісток/суглобів</i>		
Резекція кістки	Внутрішньовенний, потім пероральний	2-5 днів
Проведено хірургічну обробку (інфекція м'яких тканин)	Внутрішньовенний, потім пероральний	1-2 тижні
Позитивна культура чи гістологія країв кістки після резекції	Внутрішньовенний, потім пероральний	3 тижні
Відсутність хірургічного втручання або змертвіла кістка	Внутрішньовенний, потім пероральний	6 тижнів

Примітка: * 10 днів після хірургічної обробки.

За даними двох рандомізованих контрольованих досліджень, загальна тривалість антибіотикотерапії при діабетичному остеомієліті стопи, який не підлягає хірургічному лікуванню, не має перевищувати 6 тижнів, а при проведенні хірургічної обробки – ще менше. Для скорочення тривалості стаціонарного лікування застосовується перехід із внутрішньовенного на пероральне лікування.

Рекомендація 17 Для діагностики ремісії діабетичного остеомієліту стопи застосовуйте оцінку наслідків лікування щонайменше через 6 місяців після антибіотикотерапії.

У цій популяції пацієнтів необхідно проводити часті обстеження стоп протягом усього життя.

Рекомендація 18 У разі тяжкої інфекції або помірно тяжкої АДІС, ускладненої поширеною гангrenoю, некротизувальною інфекцією, ознаками глибокого (суб-фасціального) абсцесу, компартмент-синдрому чи тяжкої ішемії нижніх кінцівок варто провести невідкладну консультацію хірурга.

Рекомендація 19 У разі помірно тяжких і тяжких АДІС розгляньте раннє (протягом 24-48 годин) хірургічне втручання, покликане усунути інфіковані та некротизовані тканини, в поєднанні з антибіотиками.

Рекомендація 20 В осіб із ЦД, ХПА й виразкою стопи або гангрени з інфекцією, котра уражає будь-яку ділянку стопи, варто провести невідкладну консультацію хірурга й судинного хірурга, щоб визначити показання та тривалість дренування та/або потребу в реваскуляризації.

Ретроспективні дослідження свідчать, що ранні хірургічні втручання (зазвичай до 72 годин після виникнення симптомів) забезпечують меншу кількість великих ампутацій нижніх кінцівок порівняно з відтермінованими (протягом 3-6 днів після госпіталізації). У разі тяжких АДІС і станів, за яких нехірургічне лікування, ймовірно, не досягне результату, рекомендовано розглянути хірургічне втручання. У разі інфекції потрібно також оцінити стан пацієнта щодо наявності й тяжкості ХПА. Оскільки результат клінічної оцінки часто є ненадійним, важливо провести неінвазивні дослідження, зокрема доплерографію та вимірювання артеріального тиску на гомілці.

Рекомендація 21

В осіб із діабетичним остеомиєлітом стопи розгляньте проведення хірургічної резекції інфікованої кістки в поєднанні із системними антибіотиками.

Рекомендація 22

Розгляньте антибіотикотерапію без хірургічного втручання в разі остеомиєліту передньої частини стопи без негайної потреби в розрізі та дренованні для контролю інфекції; в осіб без ХПА та в осіб без ділянок відкритої кістки.

Хірургічна резекція інфікованої кістки протягом тривалого часу виступала стандартом лікування остеомиєліту, але протягом останніх двох декад докази свідчать, що в певних категорій пацієнтів для ремісії діабетичного остеомиєліту достатньо антибіотикотерапії. Слід зауважити, що з більшості досліджень виключали пацієнтів, які однозначно потребували хірургії (мали відкриту кістку, компартмент-синдром, недренований абсцес). Якщо перфузія стопи значно порушена, слід завжди проводити ревазуляризацію.

Рекомендація 23

При лікуванні АДІС не рекомендовано застосовувати додаткове лікування гранулоцитарно-макрофагальним стимулювальним фактором, топічними антисептиками, препаратами срібла, медом, бактеріофагами чи негативним тиском (з інстиляціями чи без них).

Рекомендація 24

Застосування топічних АБ (у формі просякнутих губок, цементу чи крему) в поєднанні із системними АБ для лікування інфекцій м'яких тканин або остеомиєліту стопи в пацієнтів із ЦД не рекомендовано.

Топічна протимікробна терапія має низку теоретичних переваг, але в дослідженнях топічних антибіотиків як додатка до системної антибіотикотерапії було отримано суперечливі результати. Крім того, якість досліджень на цю тему була незадовільною, що не дає змоги зробити чіткий висновок щодо клінічних переваг додавання топічної протимікробної терапії до системної.

Рекомендація 25

Не рекомендовано застосовувати гіпербаричну оксигенацію або топічну оксигенотерапію як додаткове лікування, якщо єдиним показанням є лікування діабетичної інфекції стопи.

Зважаючи на відсутність надійних даних на підтримку сприятливого впливу цих методів лікування, асоційовані з ними витрати та незручності переважають над теоретичними перевагами.

Література

Senneville É., Albalawi Z., van Asten S.A., Abbas Z.G., Allison G., Aragón-Sánchez J., Embil J.M., Lavery L.A., Alhasan M., Oz O., Uçkay I., Urbančič-Rovan V., Xu Z.-R., Peters E.J.G. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (2023). *Clinical Infectious Diseases*. 2023; ciad527. doi: 10.1093/cid/ciad527.

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Наша фізична форма залежить від потужної мережі здорових кровоносних судин, які ефективно доставляють нутрієнти до органів і тканин і відводять токсини. Велику роль у цих процесах відіграє аорта, яка завдяки своїм еластичним властивостям послаблює зумовлену скороченнями серця пульсацію й підтримує постійний кровоток на рівні артеріол (Laurent et al., 2001). Старіння спричиняє структурні та функціональні зміни судинної стінки (Climie et al., 2023), зокрема прогресивне збільшення її жорсткості внаслідок ендотеліальної дисфункції, проліферації гладком'язових клітин судин, змін складу позаклітинного матриксу, окисного стресу, накопичення ліпідів і запалення. Унаслідок цих процесів аорта втрачає свою здатність послаблювати пульсацію, що призводить до наростання пульсового тиску, подальшого підсилення ендотеліальної дисфункції та наростання жорсткості артерій. Важливо, що й ендотеліальна дисфункція, й підвищена жорсткість артерій виступають незалежними чинниками ризику кардіоваскулярної захворюваності та смертності (Bonetti et al., 2003; Laurent et al., 2001; Terentes-Printzios et al., 2017; Yoshii et al., 2020).

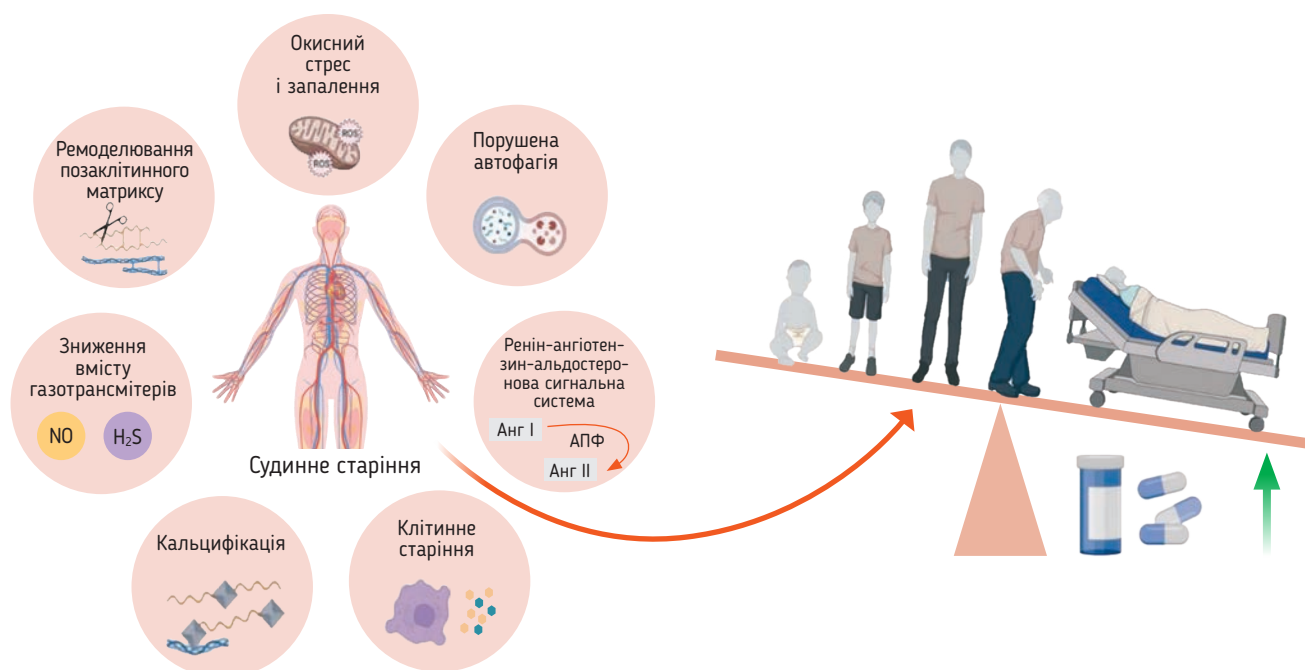


Рис. 1. Концепція судинного старіння

Примітки. Анг – ангіотензин; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

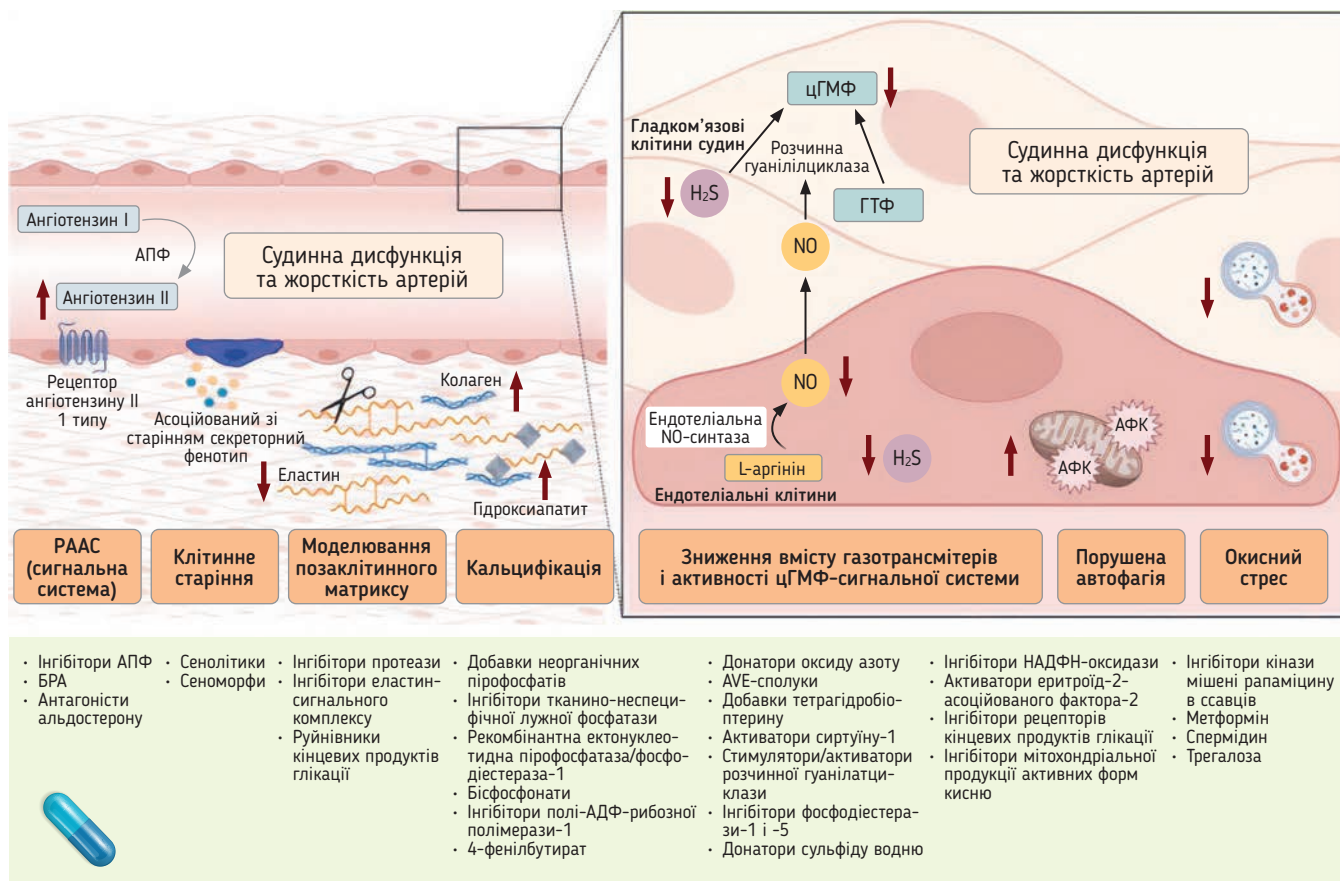


Рис. 2. Огляд механізмів судинного старіння та потенційних терапевтичних стратегій

Примітки. АФК – активні форми кисню; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ГТФ – гуанозинтрифосфат; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат.

У зв'язку з цим судинне старіння (рис. 1) має значний несприятливий вплив на стан здоров'я та призводить до низки пов'язаних із віком хвороб, які асоціюються з великим соціально-економічним тягарем. Підраховано, що лише в Євросоюзі на серцево-судинні захворювання (ССЗ), ішемічну хворобу серця та цереброваскулярні хвороби витрачають близько 150 млрд євро на рік (Wilkins et al., 2017), причому цей показник не включає витрати, пов'язані з лікуванням артеріальної гіпертензії (АГ) й інших хвороб серця.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, очікується, що кількість людей віком понад 60 років зросте з 1 млрд у 2020 р. до майже 2,1 млрд у 2050 р. Це підкреслює потребу в сприянні здоровому старінню, зокрема в збільшенні тривалості життя в стані хорошого здоров'я, а також у профілактиці та відтермінуванні наростання жорсткості артерій і розвитку ендотеліальної дисфункції. Утім, станом на сьогодні цій стратегії приділяють недостатньо уваги. У клінічній практиці монітують і контролюють низку чинників кардіоваскулярного ризику, якот АГ, гіперхолестеринемію та цукровий діабет (ЦД), але терапевтичні стратегії, спрямовані на сповільнення судинного старіння, досі відсутні. Для впровадження таких стратегій необхідне забезпечення адекватного рутинного моніторингу функції судин у клініці. Наприклад, ендотеліальну функцію можна

визначати за допомогою вимірювання потокозалежної вазодилатації, а жорсткість судин – за допомогою розрахунку швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). ШППХ являє собою швидкість хвилі тиску, яка пересувається системою артерій і є більшою в умовах підвищеної жорсткості судин. Золотим стандартом методу визначення ШППХ у наш час є магнітно-резонансна томографія (МРТ), оскільки цей метод дає змогу точно оцінити морфологію та функцію аорти. Недоліком МРТ є висока вартість, тому частіше використовується тонометрія на сонній і стегновій артерії з розрахунком каротидно-феморальної ШППХ (Segers et al., 2020).

У цьому огляді описуються механізми судинного старіння та пропонувані фармакологічні й дієтологічні втручання (рис. 2).

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ МЕХАНІЗМІВ І СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ЯКІ БЕРУТЬ УЧАСТЬ У СУДИННОМУ СТАРІННІ

Окисний стрес

Активні форми кисню (АФК) є природними побічними продуктами аеробного метаболізму клітин. Хоча в помірних концентраціях АФК є ключовими молекулами в регуляції біологічних функцій,

надмірна їх продукція є шкідливою. Для зменшення вмісту АФК клітини свавільно нейтралізують їх, переводячи в нетоксичну форму за допомогою систем антиоксидантів (Valiko et al., 2007), які включають ферменти супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, а також неферментні молекули: глутатіон, вітаміни С та Е.

АФК є ключовими ефекторами судинного старіння. У міру збільшення віку мітохондрії стають дисфункціональними у зв'язку з окисним ушкодженням мітохондріальної ДНК (Mikhed et al., 2015). Відповідно, для забезпечення достатнього вироблення АТФ наростає й продукція АФК (Mikhed et al., 2015), а ефективність антиоксидантних систем знижується (Inal et al., 2001). Такий дисбаланс зумовлює стан постійного окисного стресу та модифікацію білків, ліпідів і ДНК (Wei and Lee, 2002). Накопичення ушкоджених біомолекул зрештою призводить до клітинного старіння (Beckman and Ames, 1998). Мітохондріальні АФК можуть активувати фактори транскрипції, наприклад ядерний фактор каппа В (ЯФ-кВ) та білок-активатор-1, стимулюючи запалення (Ungvari et al., 2018). Активація ЯФ-кВ та пригнічення еритроїд-2-асоційованого ядерного фактора призводить до ендотеліальної дисфункції, зменшення біодоступності оксиду азоту (NO) та збільшення вмісту вазоконстрикторних молекул (Ungvari et al., 2018). Ці зміни спричиняють подальше наростання окисного стресу й запалення, запускаючи хибне коло, яке призводить до дисфункції судин (Clapp et al., 2004; Kirkman et al., 2021).

Вплив на продукцію АФК у мітохондріях сприятливо діє на процеси старіння. Зокрема, ресвератрол – природний поліфенол – здатен послаблювати мітохондріальний окисний стрес завдяки прицільній активації сиртуїну-1 (Howitz et al., 2003), а міметик супероксиддисмутази та каталази під назвою Euk-8 відновлює вихідний рівень окисного стресу, покращує продукцію NO (Andersson et al., 2010) і захищає від несприятливих наслідків експериментальної АГ: ремоделювання шлуночків і декомпенсації серця (van Empel et al., 2006). Протективні ефекти описано й для убіхінону (біодобавка MitoQ) (Graham et al., 2009; Gioscia-Ryan et al., 2018; Gioscia-Ryan et al., 2014). Ця біодобавка покращувала ендотеліальну функцію (Gioscia-Ryan et al., 2014) та зменшувала деградацію еластину (Gioscia-Ryan et al., 2018) в моделях судинного старіння *in vivo*. У клінічному дослідженні MitoQ покращувала дилатацію плечової артерії та зменшувала жорсткість аорти в осіб похилого віку (Rossman et al., 2018). Паралельно в учасників відзначалося зниження маркерів окисного стресу (Gioscia-Ryan et al., 2018; Gioscia-Ryan et al., 2014). Крім того, було виявлено, що лікування MitoQ покращує функцію ендотелію в пацієнтів із захворюванням периферичних артерій (Park et al., 2020).

Широко вивчається також роль НАДФ-оксидази та регульованої нею продукції АФК (Frazziano et al., 2014). Родина НАДФ-оксидаз включає сім ізоформ, чотири з яких (NOX-1, -2, -4 та -5) експресуються в судинах (Drummond and Sobey, 2014). На експресію цих ферментів впливають прозапальні медіатори та цитокіни, а докази свідчать, що їхня експресія й активність наростають із віком і корелюють із жорсткістю аорти (Sorescu et al., 2002; Vendrov et al., 2015).

У низці експериментальних моделей ССЗ інгібітори різних ізоформ НАДФ-оксидази продемонстрували сприятливий ефект (Cayatte et al., 2001; Wind et al., 2010). Наприклад, інгібітори 1-ї та 4-ї ізоформ GKT136901 і GKT137831 протидіяли утворенню атеросклеротичних бляшок і ремоделюванню серця (Vendrov et al., 2010; Zhao et al., 2015). Клінічні дослідження селективних інгібіторів НАДФ-оксидази досі тривають (Sylvester et al., 2022).

Ключовим фактором окисно-відновного гомеостазу виступає білок NRF2 – фактор транскрипції, який регулює експресію гемоксигенази та глутатіон-S-трансферази (Cui et al., 2016). Цей білок послаблює вплив окисного стресу за таких асоційованих із віком патологій, як хвороба Альцгеймера, ЦД та ССЗ (Kobayashi et al., 2016). У моделі старіння *in vivo* було продемонстровано, що наростання вмісту АФК корелює зі зменшенням активності NRF2 (Ungvari et al., 2011). Новітні терапевтичні стратегії фокусуються на розриві взаємодії білків NRF2 та KEAP1. Білок KEAP1 пригнічує активність NRF2, сприяючи його протееосомному руйнуванню. Показано, що бардоксолону метил і сульфорафан зв'язуються з KEAP1, сприяючи вивільненню NRF2 і транскрипції генів антиоксидантів. Ці сполуки продемонстрували вазопротекторну дію в контексті ЦД, атеросклерозу та хронічної хвороби нирок (Cakir et al., 2022; Pan et al., 2022; Pergola et al., 2011; Tan et al., 2014), але одне з досліджень було передчасно припинено у зв'язку зі збільшенням частоти побічних явищ серцевого профілю в групі бардоксолону метилу (de Zeeuw et al., 2013).

У старінні артерій вагому роль відіграють рецептори RAGE – рецептори кінцевих продуктів глікації. Активація RAGE на ендотеліальних клітинах посилює активність НАДФ(Н), збільшуючи окисний стрес і формуючи запальний фенотип (Wautier et al., 2001). Підвищені сироваткові рівні розчинних форм RAGE асоціюються з підвищеною смертністю в осіб похилого віку (Butcher et al., 2019). Відзначено, що RAGE активує накопичення кінцевих продуктів глікації (Ahmed et al., 1997; Odetti et al., 1998; Schleicher et al., 1997). У зв'язку з цим розглядається терапевтичний вплив на експресію й ефекти RAGE. Зокрема, тіазолідиндіони (Peyroux and Sternberg, 2006), розиглітазон (Wang et al., 2006) і антагоністи рецепторів ангіотензину II (Yamagishi et al., 2008) зменшують асоційовану з RAGE продукцію АФК.

Література

Roth L., Dogan S., Guvenç Tuna B., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. Ageing Research Reviews. 2023 Dec; 92: 102122.

РОЛЬ ЙОДУ ДЛЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЖІНОК, ЩО ГОДУЮТЬ ГРУДЬМИ, ТА НЕМОВЛЯТ



Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Йод є мікроелементом, необхідним для продукції гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), які регулюють обмін речовин, ріст і розвиток, тоді як його дефіцит може негативно вплинути на фізичний, неврологічний та інтелектуальний статуси [10, 11]. Незважаючи на те що належне споживання йоду під час вагітності є загальновизнаним [12-14], його роль у профілактиці захворювань ЩЗ у жінок під час лактації та в дітей лише нещодавно привернула увагу науковців.

За останні десятиліття споживання йоду серед населення значно покращилося завдяки йодуванню солі [15, 16], але жінки, які годують грудьми, немовлята та діти дошкільного віку залишаються під загрозою йодного дефіциту [17-19].

ФУНКЦІЯ ЩЗ: НОРМАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЯ

Йод із їжею всмоктується в шлунково-кишковому тракті, потрапляє в системний кровоток і поглинається клітинами ЩЗ через симпортер натрію та йодиду [30]. Йодид окислюється в ЩЗ тиреоїдною пероксидазою й ковалентно зв'язується з глікопротеїном тиреоглобуліном з утворенням гормону тироксину (Т4) і невеликої кількості 3,5,3'-трийодтироніну (Т3) [31, 32]. Синтез гормонів ЩЗ жорстко контролюється, до того ж існує кілька специфічних механізмів для забезпечення адекватного гормоногенезу, ймовірно, через низьку доступність йоду протягом еволюції [32, 36]. Зокрема, ЩЗ ефективно зберігає йод, зв'язаний із тиреоглобуліном, і цей резерв може бути використаний у періоди низького споживання [32]. Плацента поглинає йод із материнського кровообігу та служить резервуаром йоду для підтримки йодного статусу плода й адекватного продукування гормонів ЩЗ [11, 46, 47]. Парадоксально, але немовлята народжуються з мінімальними запасами йоду (~300 мкг), яких вистачає лише на кілька днів [52]. Тому йод має надходити з грудним молоком або дитячою сумішшю, щоб підтримувати фізіологічно високу швидкість вироблення Т4 [11, 52].

ДИСФУНКЦІЯ ЩЗ

Порушення функції ЩЗ є поширеним явищем у післяпологовому періоді [25, 53, 54]. Дисфункцію ЩЗ, яку виявлено протягом першого року після пологів у жінок без захворювань ЩЗ в анамнезі, зазвичай класифікують як післяпологовий тиреоїдит – запальне субклінічне автоімунне захворювання ЩЗ, що пов'язане з післяпологим відновленням імунітету, а також наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази під час вагітності [54-57]. Проте в більшості випадків захворюваність на післяпологовий тиреоїдит безпосередньо не пов'язана з йодним статусом [61].

Низький рівень циркулювальних гормонів ЩЗ призводить до гіпотиреозу, який може бути присутнім внутрішньоутробно, при народженні (вроджений гіпотиреоз) або розвинути після народження (набутий гіпотиреоз). Аномальна функція ЩЗ немовлят може призвести до надзвичайних впливів на ріст і розвиток. Немовлята та діти з діагнозом явного гіпотиреозу (високі рівні тиреотропного гормону й низькі рівні Т4) мають підвищений ризик розвитку когнітивних розладів, метаболічних аномалій, а також порушення росту та затримки дозрівання скелета [11, 68-70]. Водночас клінічні наслідки

залежать від часу, віку й тяжкості порушення ЩЗ [11, 38, 68, 71, 72], а також від функції ЩЗ матері під час вагітності [73]. Зокрема, відомо, що аномальні концентрації гормонів ЩЗ матері можуть негативно вплинути на її здатність успішно годувати грудьми [25, 54].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЙОДНОГО ХАРЧУВАННЯ

Харчування матері та немовляти визначає розвиток дитини, а потім і здоров'я дорослих [1, 2]. Кількість країн у світі, класифікованих як країни із загальним дефіцитом йоду, зменшилася з 54 до 21 у період 2003-2021 рр. [16]. Проте помірний дефіцит йоду може зберігатися в групах населення з високою харчовою потребою в цьому мікроелементі [342].

Жінки, що дотримуються так званих обмежувальних дієт (наприклад, веганської), та їхні діти [115-117], а також немовлята, які перебувають на тривалому парентеральному або ентеральному харчуванні з низькими концентраціями йоду, можуть мати особливий ризик йодного дефіциту [118].

Понаднормове споживання йоду може виникати через уживання надмірно йодованої солі, питної води та молока тварин із високим умістом йоду, морських водоростей або дієтичних добавок тощо [98]. Іншими потенційними джерелами надлишкового йоду є місцеві дезінфікувальні засоби, які використовуються під час пологів, певні фармацевтичні препарати або контрастні засоби [159, 168, 355-357].

Загалом жінки, які годують грудьми, та немовлята, найімовірніше, задовольняють свої харчові потреби в умовах належного йодування солі, але можуть мати ризик дефіциту йоду, якщо охоплення йодованою сіллю є низьким.

НАСЛІДКИ ЙОДОДЕФІЦИТУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я

Недостатнє вживання йоду може змінити функцію ЩЗ та спричинити її захворювання в будь-який час протягом життя [10, 59, 60]. При цьому побічні ефекти спостерігають як за недостатнього, так і за надмірного споживання [60, 98]. Біологічна реакція на дефіцит або надлишок відбувається поступово, і ризик дисфункції ЩЗ та подальших функціональних наслідків залежить від ступеня дефіциту йоду, а також від часу та тривалості впливу. При тривалому низькому споживанні йоду збільшується його поглинання ЩЗ [10, 32].

У популяціях, уражених тяжким дефіцитом йоду, більш як половина немовлят можуть народжуватися із зобом, тоді як частота вродженого гіпотиреозу може сягати 1 з 10 [77, 101-103]. Відомо, що низькі

концентрації гормонів ЩЗ через дефіцит йоду можуть погіршити розвиток нервової системи [10, 133, 134].

Дефіцит йоду від середнього до тяжкого під час вагітності підвищує ризик мертвонародження, викидня, перинатальної та дитячої смертності [10, 60, 127], можливо, через підвищений ризик низької ваги при народженні [128]. Натомість додавання йоду вагітним із сильним дефіцитом йоду покращує середню вагу при народженні.

Зазвичай дефіцит йоду виникає як внутрішньо-утробно, так і після народження. Отже, потенційні наслідки для розвитку мозку можуть бути результатом комбінованого пренатального та постнатального впливів. Найсерйозніші несприятливі наслідки дефіциту йоду для мозку зумовлені впливом під час внутрішньоутробного розвитку. У популяціях, уражених тяжким дефіцитом йоду, немовлята можуть народжуватися з неврологічним кретинізмом через гіпотироксинемію (стан, що розвивається внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів) матері протягом першої половини вагітності [135, 136].

НАСЛІДКИ НАДЛИШКУ ЙОДУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я

Фізіологічна реакція на надлишок йоду є складною й залежить від того, чи є вплив гострим або хронічним.

Гострий надлишок може спричинити тимчасове зниження продукування гормонів ЩЗ, – явище, відоме як ефект Вольфа – Чайкова [122]. Після адаптації залоза «виривається» з цього блоку та відновлює синтез тиреоїдних гормонів. Однак незріла неонатальна ЩЗ може й не впоратися з цим завданням [122, 147]. Дані щодо дорослих свідчать про те, що сприйнятливість до надмірного впливу йоду може бути вищою в популяціях із дефіцитом йоду порівняно з популяціями з адекватним звичним споживанням [98], але дані щодо немовлят обмежені.

Вплив сильного хронічного надлишку йоду під час вагітності підвищує ризик уродженого або тимчасового гіпотиреозу, а також зоба плода, який може перекрити дихальні шляхи новонародженого під час пологів [148, 149].

ДІЄТИЧНІ РЕФЕРЕНТНІ ЗНАЧЕННЯ ЙОДУ

Достатність поживних речовин у популяціях слід оцінювати з огляду на середню потребу (СП), тобто звичне споживання, котре, за оцінками, відповідає фізіологічним потребам половини (50%) здорових людей на певному етапі життя [100, 171]. Тим часом норму споживання йоду для немовлят визначають як адекватне споживання або як рекомендовану добову норму.

Міжнародний консенсус щодо рекомендованого споживання йоду жінками, які годують грудьми, відсутній. Утім, прийнято вважати, що під час лактації необхідне більше споживання йоду для покриття фізіологічних потреб як матері, так і дитини.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує споживання йоду на рівні 250 мкг/день жінкам, які годують грудьми, що становить додаткові 100 мкг/день порівняно з дорослими жінками, які не вагітні й не годують грудьми [21, 175, 176]. США та Канада оцінили СП у жінок, які годують, у 209 мкг/добу [172]. Розрахункова СП для лактації була встановлена на рівні 190 мкг/день у Австралії та Новій Зеландії та 170 мкг/день у Китаї, припускаючи, що 85-90 мкг/день секретується в грудне молоко [173, 174].

Кількість йоду, що виділяється з грудним молоком, має відповідати харчовим вимогам немовлят, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні. Йод переважно виділяється із сечею, але під час лактації додатково також із грудним молоком. Невелика частина вжитого йоду виділяється з калом і потом, але точні кількості невідомі. Запропоновано щоденне споживання йоду 72 мкг/день для досягнення СП протягом перших 6 місяців життя [181]. Додавши СП для немовлят (72 мкг/день × 90% біодоступність) до СП жінок, які не годують грудьми (95 мкг/день) [172], СП для жінок у період лактації оцінюється приблизно в 175 мкг/день (рис.).

Рекомендоване споживання йоду протягом перших 6 місяців життя значно відрізняється між країнами, коливаючись від 40 мкг/день у Німеччині й Австрії до 110 мкг/день у США та Канаді [172-175, 177-180].

Рекомендації щодо споживання йоду для немовлят віком від 7 до 12 місяців, а також для дітей віком від 1 до 3 років зазвичай екстраполюються з тих, що визначені для немовлят молодшого віку, враховуючи більшу масу тіла. Стандартні норми споживання коливаються від 50 до 130 мкг/день у дітей віком від 7 до 12 місяців і від 65 до 100 мкг/день у дітей віком від 1 до 3 років [172-175, 177-180]. США, Канада, Австралія, Нова Зеландія та Китай оцінили СП у 65 мкг/день для дітей раннього віку [172-174].

Середня дієтична потреба недоношених 1-місячних немовлят становить від 30 до 40 мкг/кг/день [183], що в 3 рази вище, ніж для доношених немовлят віком від 2 до 5 місяців (10,6 мкг/кг/день) [181].

Своєю чергою, допустимий верхній рівень йоду в жінок, які годують грудьми, такий самий, як і для загального дорослого населення: він коливається від 600 до 1100 мкг/день [172-174, 177, 179, 180].

ДІЄТИЧНІ ДЖЕРЕЛА ЙОДУ

Основним харчовим джерелом йоду в загальній популяції є йодована сіль [138, 176]. Також важливі молоко та молочні продукти завдяки кормам

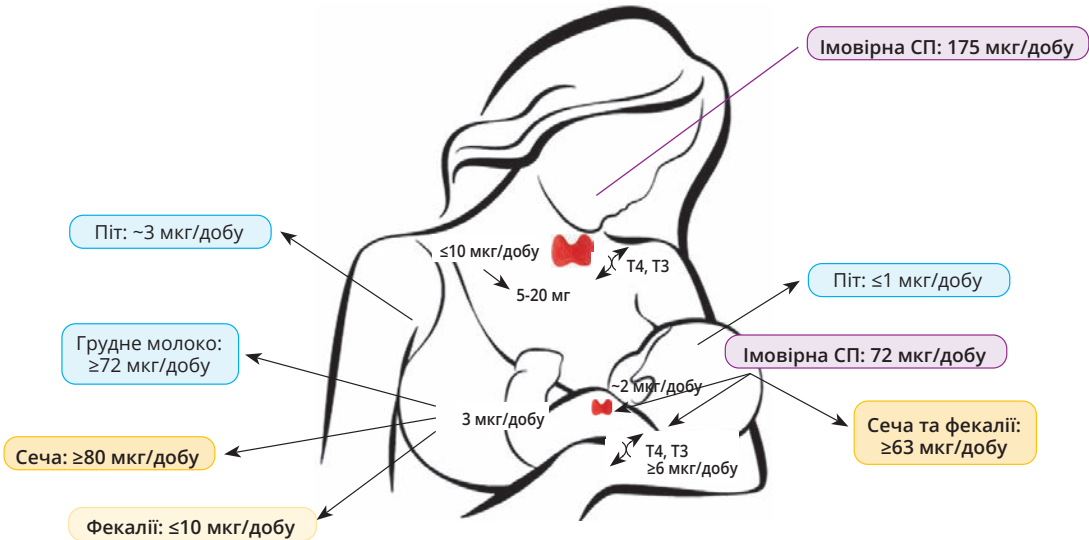


Рис. Схематична ілюстрація щоденних шляхів виведення йоду в жінок, які годують, і немовлят, а також їхні середні потреби

	Рідина організму	Виділення (мкг/добу)	Об'єм (л/добу)	Концентрація йоду (мкг/л)	Популяційна медіана концентрації йоду (мкг/л)
Немовля	Сеча	≥63	0,5	≥125	>200
Мати	Сеча	≥80	1,5	≥50	>100
	Грудне молоко	≥72	0,78	≥90	>>100

для худоби, які збагачені йодом та/або залишками йодовмісних дезінфікувальних засобів [188]. Море-продукти та морська риба містять велику кількість йоду, але їхній внесок у загальне споживання йоду зазвичай обмежений через нечасте вживання [189]. Вміст природного йоду у фруктах, овочах і бобових є низьким [190, 191]. Немовлята, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, покладаються на йод, який надходить із грудним молоком. Немовлята, які переходять із грудного молока на тверду їжу, можуть отримувати йод із різних харчових джерел.

Дитяча суміш має містити йод, щоб імітувати грудне молоко. Більшість молочних сумішей засновані на коров'ячому молоці, що містить йод. Нативний уміст йоду доповнюється додаванням йодиду калію. Стандарт Кодексу для дитячих сумішей передбачає мінімальний уміст йоду 10 мкг / 100 ккал і пропонує максимальний рівень 60 мкг / 100 ккал [196]. У США суміші для немовлят мають містити від 5 до 75 мкг / 100 ккал [197], а в Китаї – від 10,5 до 58,6 мкг / 100 ккал [198], тоді як директиви Європейського Союзу (ЄС) передбачають вужчий діапазон – від 15 до 29 мкг / 100 ккал [199]. Для 2-місячних немовлят, які перебувають виключно на штучному вигодовуванні, із середнім споживанням енергії 571 ккал/день [200] стандарти дитячої суміші переводяться на споживання йоду в діапазоні від низького до високого, тобто від 30 до 430 мкг/день (США), від 60 до 335 мкг/день (Китай) і від 85 до 165 мкг/день (ЄС). Водночас ці стандарти погано узгоджуються з фізіологічними потребами йоду та можуть мати як нижчий, так і вищий уміст, ніж жіноче молоко.

Немовлят варто привчати до твердої їжі у віці від 4 до 6 місяців [205-207]. Приготовані вдома напівтверді або тверді продукти додаткового харчування (на основі злаків, пюре з фруктів і овочів тощо) зазвичай мають низький уміст природного йоду [190, 191]. Педіатричні рекомендації містять відмову від солі для немовлят протягом першого року життя та радять уникати вживання коров'ячого молока як напою до 12 місяців [206].

У ЄС додаткові суміші для немовлят віком від 6 до 12 місяців мають містити йод у кількостях від 15 до 29 мкг / 100 ккал [199]. Міжнародні рекомендації щодо сумішей для дітей молодшого віку та віком від 12 до 36 місяців рекомендують уміст йоду від 12 до 36 мкг / 100 ккал [218].

БІОМАРКЕРИ ЙОДНОГО СТАТУСУ

Йодний статус найкраще оцінюється за концентрацією йоду в грудному молоці (КЙГМ) у жінок,

що годують грудьми, та концентрацією йоду в сечі (КЙС) у немовлят і дітей раннього віку. На достатнє споживання йоду вказує медіана популяційної КЙГМ від 100 до 200 мкг/л і медіана КЙС >200 мкг/л у немовлят і дітей раннього віку.

СТРАТЕГІЇ ВТРУЧАННЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ

Дефіцит йоду переважно профілактують і корегують за допомогою йодування солі [176, 366]. Деякі країни застосовують загальне йодування солі, тобто обов'язкове йодування всієї харчової солі, яка використовується для споживання людьми та тваринами [176]. В інших країнах йодування солі є добровільним або обов'язковим для певних харчових продуктів, як-от хліб [367]. Рекомендована концентрація йоду в солі становить від 20 до 40 мг/кг [176].

Щоденні добавки йоду для жінок, які годують, зазвичай надаються у формі калію йодиду чи йодату, у вигляді таблеток або крапель. Обидві форми мають високу біодоступність [240, 265]. Додатковий йод швидко з'являється в грудному молоці, і КЙГМ досягає піку через 6 годин після прийому [271]. Ламінарія й інші види морських водоростей не забезпечують належної добової кількості йоду, тому їх слід уникати [25].

У популяціях із дефіцитом йоду з низьким рівнем споживання йодованої солі ВООЗ рекомендує щоденне споживання йоду 250 мкг/день під час вагітності та лактації [21, 371].

Йодована олія є препаратом йоду з повільним вивільненням, який можна використовувати як альтернативний підхід до щоденного прийому добавок йоду при його тяжкому дефіциті [21, 371]. Зазвичай її вводять раз на рік у великій пероральній дозі (400 мг для жінок, які годують) або внутрішньом'язово [21].

ВИСНОВКИ

Адекватне йодне харчування має важливе значення для оптимальної функції ЩЗ у жінок, що годують грудьми, а також немовлят і дітей раннього віку.

Йодування солі є основним засобом охорони здоров'я для запобігання дефіциту йоду й адекватного йодного харчування жінок, які годують, і немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні.

У популяціях із низьким охопленням йодованою сіллю та документально підтвердженим низьким споживанням йоду може знадобитися додавання йоду жінкам у період лактації та дієтичні втручання для дітей раннього віку.

Література

Andersson M., Braegger C.P. The role of iodine for thyroid function in lactating women and infants. *Endocrine Reviews*. 2022; 3 (43): 469-506. doi: 10.1210/errev/bnab029.



ПРИСТРОЇ ДЛЯ КОНТРОЛЮ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ: СУЧАСНІ МІРКУВАННЯ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Цукровий діабет (ЦД) являє собою надзвичайно поширене захворювання, від якого тільки в Австралії страждають майже 1,3 млн осіб [1]. ЦД 1-го типу, що характеризується дефіцитом інсуліну, потребує інсулінотерапії за допомогою щоденних ін'єкцій або інсулінової помпи. ЦД 2-го типу, в основі якого лежить інсулінорезистентність, лікується за допомогою корекції способу життя та в більшості випадків за допомогою ліків. Інші форми ЦД, включаючи гестаційний діабет, медикаментозно-індукований і ЦД типу 3с (екзокринна недостатність підшлункової залози), також часто трапляються в загальній практиці. Досягнення цільового рівня глікемії має вирішальне значення для зниження ризику ЦД-асоційованих ускладнень, які мають значний негативний вплив на здоров'я та добробут людей, що живуть із ЦД.

МОНІТОРИНГ РІВНЯ ГЛІКЕМІЇ

Моніторинг рівня глікемії (МРГ) корисний для багатьох хворих на ЦД. Щоб отримати максимальну користь від МРГ, зібрана інформація має використовуватися для інформування про позитивні зміни в корекції способу життя та для виконання рекомендацій лікаря, самоконтролю.

Чинні настанови рекомендують, щоб усі пацієнти, які вводять інсулін і приймають препарати сульфонілсечовини, контролювали рівень глікемії [2, 3]. Інші пацієнти не потребують рутинного МРГ, за винятком підсилення контролю під час вагітності, хоча цей моніторинг може бути доцільним у разі зміни дієти, фізичної активності, корекції медикаментозної терапії [4], якщо показники глікемії не відповідають цільовим значенням. МРГ може бути корисним перед плановим хірургічним втручанням або для оцінки придатності до керування автотранспортом.

Вибір пристрою для МРГ має ґрунтуватися на індивідуальному стані здоров'я та способі життя, особистих уподобаннях, кваліфікації оператора й супутньому лікуванні. Можуть використовуватися капілярний (пальцевий) або безперервний (інтерстиціальний) МРГ.

✓ **Капілярний МРГ**

Капілярні (пальцеві) прилади для контролю рівня глікемії (глюкометри) визначають концентрацію глюкози в крові шляхом вимірювання електричного струму, що генерується в результаті реакції глюкози з реагентами на електроді вимірювальної смужки. Струм, що генерується, пропорційний концентрації глюкози в зразку крові [9].

• **Види капілярних глюкометрів**

Існує понад 20 найпоширеніших моделей капілярних глюкометрів – КГ (табл. 1).

• **Точність КГ**

Управління з контролю лікарських засобів і виробів медичного призначення Австралії вимагає, щоб КГ відповідали суворим стандартам точності, встановленим Міжнародною організацією зі стандартизації (ISO 15197:2013) [10]. Кілька чинників можуть впливати на точність МРГ (табл. 2).

Якщо концентрація глюкози в крові швидко змінюється, то зразок крові треба брати лише з кінчика пальця; в цьому випадку не рекомендується використовувати інші місця.

ТАБЛИЦЯ 1. Ключові функціональні параметри найпопулярніших КГ

Ключовий параметр	Брендова назва КГ	Коментарі
Визначення рівня кетонів	FreeStyle Optium Neo, FreeStyle Libre 2, LifeSmart TwoPlus, GlucoKey Connect, CareSens N Premier, CareSens Dua	
Калькулятор болюса інсуліну на дозаторі	FreeStyle InsuLinx, FreeStyle Libre 2	Простий (фіксована болюсна доза під час прийому їжі з поправочними коефіцієнтами) або складний (підрахунок вуглеводів із поправочними коефіцієнтами)
	FreeStyle Optium Neo	Тільки простий (фіксована болюсна доза під час прийому їжі з поправочними коефіцієнтами)
Синхронізація даних по Bluetooth зі спареним мобільним застосунком	FreeStyle Libre 2	Застосунок LibreLink
	OneTouch Verio Flex	Застосунок One Touch Reveal Mobile
	Contour Next Link, Contour Next, Contour Next Link 2.4	Застосунок Contour Diabetes
	Accu-Chek Guide Me, Accu-Chek Guide	Застосунок MySugr
Реєстрація дози інсуліну	FreeStyle Optium Neo	На зчитувачі
	FreeStyle Libre 2	Через застосунок LibreLink або на зчитувачі після використання калькулятора болюсних доз інсуліну
	Accu-Chek Guide Me, Accu-Chek Guide	Через застосунок MySugr

ТАБЛИЦЯ 2. Чинники, що впливають на точність МРГ

Тип чинника	Чинник
Людський	Зберігання, підготовка пальця, техніка
Специфічні для прибору	Власна точність, обслуговування
Специфічна для тест-смужок	Міжсмужкові відмінності, зберігання та термін придатності
Навколишнє середовище	Висота, вологість, температура
Фізіологічний	Гематокрит, парціальний тиск кисню, гіпертригліцеридемія, гіпербілірубінемія
Ліки*	Парацетамол**, внутрішньовенне введення вітаміну С, леводопа, манітол, ікодекстрин

Примітки: * всі перелічені препарати можуть спричинити хибне підвищення або помилки вимірювань глюкометром у разі підвищення концентрації препарату; ** малоймовірно, що парацетамол у терапевтичних концентраціях здатний спричинити значне хибне підвищення рівня глікемії.

Калібрування глюкометрів виконується шляхом проведення стандартного тесту на глюкозу з використанням контрольного розчину для підтвердження точності глюкометра. Регулярне калібрування персональних глюкометрів не є обов'язковим, хоча деякі виробники рекомендують проводити калібрування при використанні кожної нової упаковки тест-смужок. Калібрування рекомендується, якщо глюкометр намокнув, упав або був пошкоджений, а також після заміни батареї.

• Чинники, що впливають на вибір КГ

Вибір КГ, який відповідає індивідуальним потребам кожного пацієнта, зменшує бар'єри для належного МРГ, надаючи можливості для ефективного самоконтролю або корекції дози лікарем. Щоб визначити оптимальний КГ для осіб із ЦД, враховуйте таке:

- розмір приладу;
- розмір шрифту на екрані;
- зручність використання тест-смужки та ланцета;
- можливість підключення до мобільних застосунків через Bluetooth, автоматична синхронізація даних щодо рівня глікемії;

- функція калькулятора болюсних доз інсуліну;
- можливість моніторингу рівня кетонів.

✓ Безперервний МРГ

Безперервні (інтерстиціальні) глюкометри (БГ) визначають концентрацію глюкози в крові за допомогою датчика, введеного під шкіру. Датчик вимірює електричні струми в інтерстиціальній рідині, які пропорційні концентрації глюкози в крові. Передавач надсилає дані про рівень глікемії на приймач (застосунок для смартфона, пристрій або інсулінову помпу), який відображає дані на моніторі.

• Типи БГ

Існують два типи безперервного моніторингу глюкози (БМГ):

- моніторинг у режимі реального часу – дані про рівень глюкози в крові передаються на пристрій користувача щодня 1-5 хвилин (Dexcom G6, Medtronic Guardian 3, Medtronic Guardian 4);
- періодично сканований (флеш) моніторинг – дані про рівень глікемії зберігаються тільки тоді, коли датчик сканується мобільним застосунком

ТАБЛИЦЯ 3. Характеристики популярних автономних БГ

	FreeStyle Libre 2	Dexcom G6	Medtronic Guardian 3	Medtronic Guardian 4
Датчик і передавач в одному пристрої	Так	Ні		
Час підготовки датчика	1 година	2 години		
Калібрування	Не потрібно	Не обов'язкове*	Що 12 годин	Не обов'язкове*
Сповіщення (специфічні зміни, які викликають тривогу в пацієнта)	• Рівень глікемії вище/нижче налаштованого цільового діапазону			
		• Раптово низький рівень глікемії (<3,1 ммоль/л)** • Швидке підвищення/зниження рівня глікемії • Прогнозований рівень глікемії різко знизиться протягом 20 хвилин		
Тривалість носіння датчика	14 діб	10 діб	7 діб	
Ресурс передавача	14 діб	90 діб	1 рік, перезарядний	
Мобільний застосунок	LibreLink	Dexcom Follow	Guardian Connect	
Взаємодія з речовинами	Внутрішньовенне введення вітаміну С (хибне підвищення)	Гідроксисечовина (хибне підвищення)	Парацетамол***, гідроксисечовина (хибне підвищення)	

Примітки: * калібрування може бути виконано за підозри на несправність датчика; ** сповіщення про «терміново низький рівень» не можна вимкнути; *** малоймовірно, що парацетамол у терапевтичних концентраціях спричинить значне хибе підвищення концентрації глюкози.

або пристроєм (FreeStyle Libre 2). Повна картина глікемії доступна, якщо датчик FreeStyle Libre сканується щодня 8 годин.

БГ людина носить безперервно протягом 7-14 днів (табл. 3). Їх не потрібно знімати при виконанні будь-яких звичайних повсякденних справ (прийняття душ, заняття спортом, включаючи плавання). Іншими важливими особливостями БГ є наявність налаштованих сповіщень, розміри датчика та передавача, час зносу датчика, можливість ділитися даними з особами, які доглядають за хворим, вимоги до калібрування (табл. 3).

• Переваги та показання до застосування БГ

Порівняно з капілярним моніторингом глікемії БМГ у режимі реального часу постійно покращує показники глікемії в дітей [14], підлітків [15], дорослих [16], у тому числі осіб похилого віку [17], хворих на ЦД 1-го типу. В опорних клінічних дослідженнях концентрація глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) зазвичай знижується на 0,4-0,6%, час перебування в цільовому діапазоні (3,9-10 ммоль/л) збільшується на 60-100 хв/добу, а час перебування нижче цільового діапазону зменшується на 10-45 хв/добу [18]. Подібні результати отримано в дослідженнях, у яких порівнювали періодично сканований (флеш) моніторинг із капілярним моніторингом глюкози [18, 19].

БМГ допомагає людям виявити негайні коливання рівня глюкози, пов'язані з життєвими подіями, як от прийом їжі, фізичні вправи, вживання алкоголю та введення інсуліну, що дає змогу самостійно модифікувати спосіб життя та поведінки під час лікування ЦД. Використання БМГ із самоконтролем покращує

показники глікемії [22]. ЦД-специфічні наслідки, про які повідомляють пацієнти (страх гіпоглікемії, діабетичний дистрес) [26], і задоволеність лікуванням [27] також покращуються при постійному МРГ.

Настанови рекомендують пропонувати БМГ усім пацієнтам із ЦД 1-го або 2-го типу, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну чи помпову терапію та здатні (або особи, що наглядають за ними) користуватися приладом [4].

• Точність БМГ

Середня абсолютна відносна різниця (CABP) використовується для порівняння різниці між БМГ і вимірюванням рівня глюкози в капілярній крові [30]. Пристрої із CABP <10% вважаються безпечними для призначення інсуліну без підтверджувального МРГ у капілярній крові [31].

Враховуючи короткий проміжок часу (5-20 хвилин) між умістом глюкози в капілярній та інтерстиціальній рідині, точність БМГ є обмеженою в умовах швидкої зміни концентрації глюкози, швидкої заміни рідини (наприклад, під час діалізу) та значної гіпоглікемії. Medtronic Guardian 3, Medtronic Guardian 4 та Dexcom 6 не рекомендуються пацієнтам, які приймають гідроксикарбамід (гідроксисечовину), через хибе підвищення показників глюкози [32]. Особи, які використовують БМГ, повинні завжди мати доступ до глюкози в капілярній крові для кореляції з гіпоглікемією; це корисно, коли клінічні ознаки не узгоджуються з показниками БМГ, точність вимірювань може бути скомпрометована чи за несправності БГ.

• Поєднання БГ з інсуліновими помпами

Автоматизовані системи доставки інсуліну складаються з БГ й інсулінової помпи, підключеної до Bluetooth. Програмний алгоритм регулює доставку інсуліну у відповідь на дані БМГ у реальному часі.

Системи Low Glucose Suspend (LGS) прогнозують гіпоглікемію, попереджають пацієнта за допомогою сигналу тривоги, зменшують або припиняють базальну доставку інсуліну, щоб запобігти гіпоглікемії. Найпопулярніші системи LGS:

- Medtronic Guardian 3 у парі з Medtronic 640G;
- Dexcom G6 у парі з Tandem t:slim X2 Basal IQ.

Гібридні системи із замкнутим контуром забезпечують адаптивну базальну доставку інсуліну з/без автоматизованого мікроболюсного дозування для мінімізації гіпоглікемії та гіперглікемії. Найдоступніші гібридні системи замкнутого контуру:

- Dexcom G6 у парі з Tandem t:slim X2 Control IQ або Ypsomed CamAPS FX;
- Medtronic Guardian 3 у парі з різними Medtronic 670G, 770G або 780G та Medtronic Guardian 4 у парі з Medtronic 780G.

FreeStyle Libre 2 не поєднується з жодною інсуліновою помпою. Як системи LGS 1-го покоління [33], так і гібридні системи замкнутого контуру 2-го покоління покращують концентрацію HbA_{1c} , час перебування в цільовому діапазоні та час перебування нижче цільового діапазону в дітей, підлітків [34] і дорослих [35-37].

ВИСНОВКИ

Визначення та використання найбільш підходящого приладу для контролю рівня глікемії можуть мінімізувати бар'єри на шляху МРГ. Це забезпечує можливість самоконтролю та модуляції лікування, інформування лікаря, котрий використовує сучасні рекомендації для оптимізації результатів лікування ЦД. БМГ слід розглянути для всіх пацієнтів із ЦД 1-го типу й осіб із ЦД 2-го типу, які отримують численні щоденні ін'єкції. Технологія БМГ може покращити ЦД-індуковані наслідки, на думку пацієнтів, на додаток до покращення глікемії.

Література

Sly B., Taylor J. Blood glucose monitoring devices: current considerations. *Aust. Prescr.* 2023 Oct; 46 (3): 54-59. doi: 10.18773/austprescr.2023.013.

ВПЛИВ ДІАБЕТУ НА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДОКАЗІВ І ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Останніми роками цукровий діабет (ЦД) перетворився з медичної проблеми, пов'язаної з порушенням обміну речовин, на складне захворювання з потенційними наслідками, які виходять далеко за межі глікемічного контролю [1]. Оскільки поширеність ЦД продовжує зростати в усьому світі, дедалі більше досліджень висвітлюють його потенційний вплив на когнітивні функції (КФ) [2]. ЦД, що характеризується нездатністю організму ефективно регулювати рівень глюкози в крові, добре відомий асоційованими з ним ускладненнями, включаючи серцево-судинні захворювання, нейропатію та ретинопатію [3]. Проте його потенційний вплив на когнітивні здібності менш досліджений. Порушення КФ, яке охоплює дефіцит пам'яті, уваги, мови та виконавчих функцій, являє собою значну проблему для хворих, їхніх родин і медичних працівників [4].

Взаємозв'язок між ЦД та порушенням КФ є багаторанним і складним [5]. Хоча точні механізми ще не визначені, з'явилось кілька потенційних теорій. Судинні чинники, окислювальний стрес, запалення й інсулінорезистентність (ІР) вважають одними з ключових «гравців», які опосередковують вплив ЦД на КФ [6]. Розуміння цих механізмів є надзвичайно важливим, оскільки це може сприяти розробленню цілеспрямованих втручань задля збереження когнітивного здоров'я в осіб із ЦД. Цей огляд представляє сучасні знання про взаємозв'язок між ЦД і когнітивними порушеннями (КП).

МЕТОДОЛОГІЯ ТА ВІДБІР ДОСЛІДЖЕНЬ

У цьому огляді використано пошук літератури для виявлення відповідних досліджень, що вивчають вплив ЦД на КП. Із цією метою використали чотири авторитетні бази даних: PubMed, MEDLINE, Embase та PsycINFO, в яких було проведено ретельний пошук за відповідними ключовими словами та в каталозі медичних предметних рубрик. Пошук обмежений дослідженнями, опублікованими протягом 10 років до серпня 2023 р.

КОГНІТИВНІ СФЕРИ, НА ЯКІ ВПЛИВАЄ ЦД

✓ Пам'ять

Пам'ять, яку часто вважають однією з найважливіших когнітивних сфер, ретельно вивчали в контексті ЦД. Пам'ять можна поділити на короткочасну, довготривалу й оперативну. Велика кількість досліджень підтверджує підвищений ризик дефіциту пам'яті у хворих на ЦД, особливо в тих, яким важко підтримувати адекватний контроль рівня глікемії [9-11]. Цей дефіцит може проявлятися у вигляді труднощів із пригадуванням нещодавніх подій, імен або осіб, що глибоко впливає на повсякденне функціонування та якість життя. Точні механізми, які стоять за цими порушеннями пам'яті, недостатньо вивчені. Проте вони можуть бути пов'язані з пагубним впливом хронічної гіперглікемії на структури мозку та нейронні мережі, які мають вирішальне значення для процесів пам'яті [12].

✓ Увага та концентрація

Серед КФ увага та концентрація є стовпами розумових здібностей, що дають людям змогу зосереджуватися на конкретних завданнях, відфільтровувати відволікальні чинники та підтримувати

розумові зусилля впродовж тривалого часу [13]. ЦД-асоційовані КП (ЦД-аКП) у цих сферах часто проявляються у вигляді підвищеного відволікання, зниження здатності до багатозадачності та труднощів із підтриманням стійкої уваги [14]. Ці недоліки можуть мати практичні наслідки в повсякденній діяльності, впливаючи на індивідуальну здатність виконувати завдання, що потребують тривалого зосередження: керування автомобілем, продуктивність на робочому місці.

ЧИННИКИ, ЩО ЗУМОВЛЮЮТЬ РОЗВИТОК ЦД-аКП

Різноманітні супутні чинники зумовлюють розвиток ЦД-аКП, кожен з яких по-своєму формує когнітивний ландшафт у хворих на ЦД (рис. 1).

✓ Хронічна гіперглікемія та варіабельність глікемії

Підвищений рівень глікемії, характерна ознака ЦД, являє собою першочерговий чинник КП [21]. Тривала гіперглікемія запускає каскад шкідливих процесів, включаючи підвищене утворення активних форм кисню, особливо супероксиду [22]. Ці активні форми кисню ініціюють такі несприятливі

ефекти, як підвищена активація поліолового шляху, посилене утворення кінцевих продуктів глікації, активація протеїнкінази С й інтенсивне шунтування глюкози в гексозаміновому шляху [22]. Ці процеси в підсумку призводять до оксидативного пошкодження та судинних ускладнень. Хронічна гіперглікемія тісно пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, насамперед через активацію поліолового шляху [23]. Цей процес виснажує нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), зменшуючи активність ендотеліальної синтази оксиду азоту та знижуючи вироблення оксиду азоту. На цьому тлі розвиваються атеросклероз, тромбоутворення, інфаркт мозку, що спричиняє КП [24].

✓ IP і порушення регуляції

ЦД-аКП тісно пов'язані з IP і дисрегуляцією [25]. Відділи головного мозку, в яких розташовані інсулінові рецептори, включаючи гіпокамп і лобову кору головного мозку, потрібні для реалізації когнітивних ефектів інсуліну [26]. Інсулінові рецептори розподілені по всьому мозку, даючи інсуліну й інсуліноподібному фактору росту-1 змогу здійснювати свій біологічний вплив [27]. IP і гіперінсулінемія, характерні для ЦД, негативно впливають на перероблення та накопичення амілоїду [27],

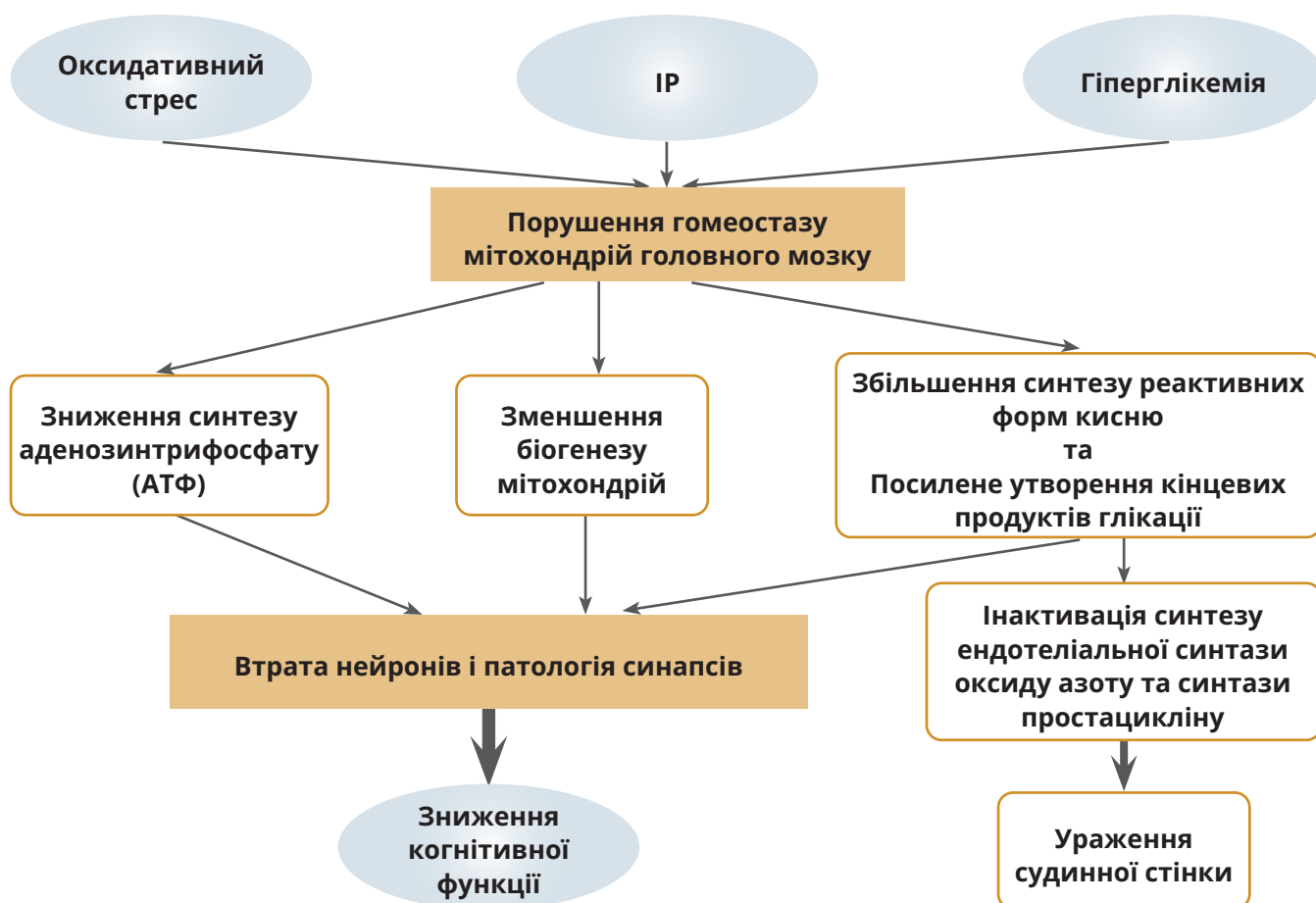


Рис. 1. Потенційні шляхи між ЦД-індукованими змінами та розвитком КП

що призводить до збільшення інтранейронального відкладення β -амілоїду, гіперфосфорилювання та зниження кліренсу β -амілоїду. Одночасно IP порушує гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), впливаючи на цереброваскулярну функцію та когнітивні процеси [27]. Крім того, IP часто супроводжується хронічним запаленням низького ступеня, відомим як «метазапалення» [26]. Цей запальний стан може поширюватися на мозок і спричиняти нейрозапалення [26]. Хронічне нейрозапалення асоційоване з різними КП [27].

✓ Судинні ускладнення та мікросудинна дисфункція

До формування ЦД-аКП значною мірою призводить негативний вплив ЦД на мікро- та макросудинну системи [28]. Гіперглікемія лежить в основі мікросудинних ускладнень, які спричиняють діабетичну нефропатію, нейропатію й ретинопатію. Макросудинні ускладнення охоплюють серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [29]. При ЦД порушується цілісність нервово-судинних утворень, відповідальних за регулювання мозкового кровотоку. Структурні зміни в мікросудинах, у тому числі зменшення капілярів й артеріовенозних скорочень, обмежують доставку поживних речовин до нервової тканини. Це робить мозок чутливішим до нестачі кисню, що потенційно може призвести до КП [30].

МЕХАНІЗМИ, ЩО ЛЕЖАТЬ В ОСНОВІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЦД ТА КП

Етіологія ЦД-аКП є складною темою, яка продовжує досліджуватися [3]. Сучасні доказові дані

свідчать, що зміна функції ГЕБ особливо пов'язана з церебральною мікросудинною дисфункцією, яка відіграє ключову роль [35] (рис. 2).

✓ Нейросудинні чинники та церебральна мікросудинна дисфункція

ГЕБ, що складається з ендотелію судин мікросудин головного мозку та прилеглих відростків астроцитів, регулює транспорт речовин до/з паренхіми мозку [36]. Щільні ендотеліальні з'єднання, мінімальна фенестрація та низький піноцитарний трафік підтримують мікрооточення мозку [36]. Астроцити, потрібні для регуляції ГЕБ, вивільняють сигнали, як-от трансформувальний фактор росту- β і фактор росту ендотелію судин, що впливають на проникність ГЕБ і нейросудинні зв'язки [37, 38]. Експериментальні дані, хоча і є предметом дискусій, свідчать про те, що ЦД порушує цілісність ГЕБ, підвищуючи його проникність [36]. Тривала гіперглікемія також погіршує зв'язок між астроцитарними щілинами, потенційно порушуючи нейросудинні зв'язки, зумовлюючи виникнення КП [39]. Зниження доступності оксиду азоту, часто внаслідок окислювального стресу, спричиненого кінцевими продуктами посиленого глікозилювання, ще більше погіршує нейросудинні зв'язки при ЦД, імовірно, призводячи до розвитку КП [40].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА НАСЛІДКИ ЦД-АКП

Зростає кількість доказів, які вказують на патологічний взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією, як-от ЦД, та схильністю до КП, що викликає значне клінічне занепокоєння [68]. Попередні дослідження підтвердили зв'язок між ЦД

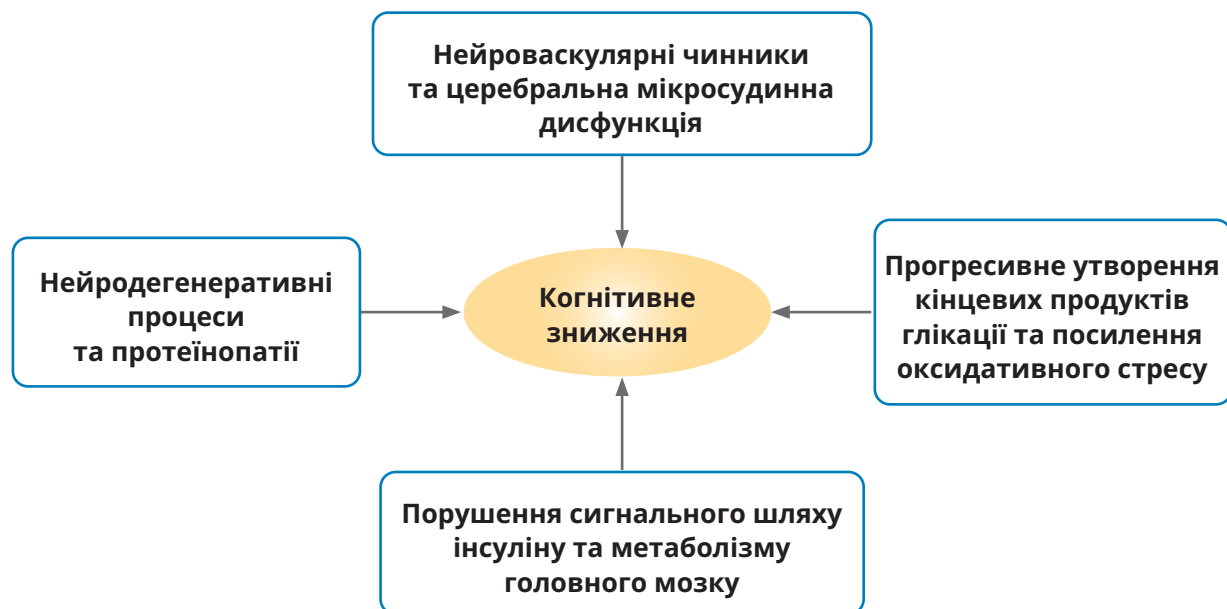


Рис. 2. Механізми, які лежать в основі ЦД-аКП

і прогресивним зниженням КФ, починаючи від легких когнітивних порушень з/без амнезії до деменції, включаючи судинну деменцію та хворобу Альцгеймера [69].

ВТРУЧАННЯ ТА СТРАТЕГІЇ УПРАВЛІННЯ

На тлі розроблення ефективних втручань для контролю гіперглікемії та пом'якшення ЦД-аКП зростає потреба в нових і результативніших методах лікування для зменшення й пом'якшення когнітивного дефіциту у хворих на ЦД [89]. Одна з ключових стратегій передбачає пригнічення нейрозапалення, спричиненого гіперглікемією, надмірним виробленням активних форм кисню та запальних цитокінів [90]. Нещодавні протидіабетичні засоби, як-от агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), продемонстрували багатообіцяльні результати в контролі гіперглікемії й усуненні ознак когнітивної дисфункції.

✓ **Модифікація способу життя для збереження КФ**

Підвищений рівень острівкового амілоїдного поліпептиду у хворих на ЦД асоційований з ІР і зниженням КФ [91]. Зміни способу життя можуть відігравати ключову роль у збереженні КФ. Доведено, що фізичні вправи покращують КФ і корегують наявну дисфункцію. Наприклад, 6-місячна програма аеробних вправ покращила виконавчу функцію у хворих на ЦД 2-го типу, сприяла зниженню рівня глюкози натщесерце та порушеної толерантності до глюкози [92]. Модифікація дієти, наприклад перехід на середземноморську дієту, пов'язана з кращим контролем глікемії та збереженням КФ [93]. Дослідження підтверджують, що дотримання цієї дієти пов'язане з покращенням КФ і низьким ризиком КП [94].

✓ **Фармакологічні втручання, спрямовані на КП**

Численні фармакотерапевтичні засоби використовуються для лікування ЦД, зниження ризику КП, у тому числі деменції. Ці засоби належать до різних класів пероральних цукрознижувальних засобів: бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) й арГПП-1 [95]. Останні дослідження підтвердили захисні ефекти інгібіторів ДПП-4, особливо в комбінації з метформіном, у зниженні ризику розвитку деменції [96, 97]. Аналогічно інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу значно

зменшують КП [98]. Інші фармакологічні засоби, включаючи фенібут й іпідакрин, досліджувались як додаткові методи лікування хворих на ЦД [99].

✓ **Оптимізація глікемічного контролю та його вплив на когнітивну здатність**

Контроль глікемії має ключове значення в зниженні ЦД-аКП. Кілька досліджень указують на прямий зв'язок між поганим глікемічним контролем і погіршенням КФ, включаючи розвиток деменції [56, 57]. Контроль рівня цукру в крові має вирішальне значення для запобігання погіршенню КФ. Наприклад, високі концентрації глікозильованого гемоглобіну асоційовані з прогресивним зниженням КФ, зокрема пам'яті та виконавчих функцій [100]. Однак варто зазначити, що інсулін, хоча і є ефективним засобом контролю глікемії, пов'язаний із ЦД-індукованим нейрокогнітивним зниженням [101]. Інтраназальна інсулінотерапія демонструє багатообіцяльні результати в покращенні пам'яті [101]. Хоча інтенсивний контроль глікемії пов'язаний зі зменшенням атрофії мозку, немає переконливих доказів, які підтверджують його перевагу над стандартним контролем глікемії [102].

ВИСНОВКИ

Вплив ЦД на КФ складний і багатогранний, він потребує всебічного розуміння та цілеспрямованого втручання. У ході аналізу різних когнітивних сфер, на які впливає ЦД, чинників ризику й основних механізмів виникнення стає очевидним, що КП є серйозною проблемою для хворих на ЦД. Дефіцит пам'яті, проблеми з увагою й концентрацією, труднощі з мовленням, порушення виконавчих функцій та візуально-просторових навичок – усе це є довготривалими наслідками ЦД. Провокувальні чинники, як-от хронічна гіперглікемія, ІР, судинні ускладнення, запалення та генетичний вплив, додають складності цьому взаємозв'язку. Розуміння зазначених чинників необхідне для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування.

Значні клінічні наслідки впливають на повсякденне функціонування, контроль глікемії, загальну якість життя. Сучасна терапія охоплює модифікацію способу життя, фармакотерапію й оптимізацію глікемічного контролю. Перспективними є нові методи лікування, спрямовані на інгібування нейрозапалення та нейродегенеративних процесів. Персоналізовані підходи, адаптовані втручання являють собою шлях уперед, визнаючи індивідуальну варіабельність ЦД-аКП.

Література

Aderinto N., et al. *The impact of diabetes in cognitive impairment: a review of current evidence and prospects for future investigations*. 2023. doi: 10.1097/MD.00000000000035557.

АД'ЮВАНТНІ ЗАСОБИ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕЙРОПАТІЇ: ВАРТО ЧИ НІ?

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок



Цукровий діабет (ЦД) вважається найбільшою глобальною епідемією XXI ст. через значну поширеність, що швидко й неухильно зростає. За оцінками Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 р. кількість людей із діабетом у світі досягла 537 млн; за прогнозами, до 2030 р. ця цифра сягне 643 млн, до 2045 р. – 783 млн; на лікування діабету та його ускладнень спрямовано близько 1 трлн доларів США [1].

Приблизно в половини людей із діабетом виникає ураження периферичної або вегетативної нервової системи – діабетична нейропатія (ДНП) [2]. Це ускладнення є найвагомішим ініціювальним чинником ризику утворення виразок стопи й ампутацій [3]; асоціюється з високим ризиком падінь, появою хронічного болю, депресії, розладів сну, порушенням повсякденного функціонування та зниженням якості життя [4]. Важливими проблемами є недостатня діагностика та неадекватне лікування ДНП [5, 6]. Це особливо актуально в Україні в умовах великої війни, коли люди позбавлені можливості вчасно звернутися до фахівців, пройти потрібні обстеження чи отримати кваліфіковану медичну допомогу, не мають доступу до ліків або фінансової спроможності їх придбати. Вказані обставини неминуче призведуть до збільшення кількості пацієнтів із задоволеною ДНП. Проте навіть за умов своєчасної діагностики лікування ДНП пов'язане з низкою викликів: невідповідність рекомендацій у різних міжнародних настановах, недостатність якісних доказів щодо всіх видів терапії, відсутність лікування, котре впливало би на всі патогенетичні механізми ДНП, небажані ефекти або резистентність до антинейропатичної терапії [7]. Цей огляд розглядає сучасні підходи до лікування ДНП та висвітлює світовий досвід використання ад'ювантних засобів терапії – вітамінів і нуклеотидів.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ДНП

ДНП – одне з найпоширеніших ускладнень діабету, зумовлене дифузним або вогнищевим ураженням периферичної та вегетативної нервових

систем [8]. Найпоширенішою формою ДНП є дистальна симетрична полінейропатія, котра зазвичай уражає кінцівки з класичним розподілом за типом «панчів і рукавичок» (рис. 1А). Можливі також вегетативні нейропатії, як-от автономна нейропатія серця, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, діабетична цистопатія й імпотенція (рис. 1Б). Менш поширеними формами ДНП є вогнищеві (асиметричні) нейропатії, які включають дисфункцію нервових корінців або окремих периферичних нервів, що призводить до радикулоплексопатії, полірадикулопатії (рис. 1В), ізольованої мононейропатії (рис. 1Г), зрідка до ураження черепних нервів (рис. 1Г). Певні форми ДНП, зазвичай дистальна симетрична та вегетативна нейропатії, можуть бути спричинені лікуванням діабету. Нейропатію, зумовлену лікуванням, часто складно діагностувати [8, 9].

У 30-50% пацієнтів із ДНП виникає нейропатичний біль, який найчастіше проявляється як спонтанний пекучий біль у стопах, що може супроводжуватися поколюванням і відчуттям, схожим на електричний удар [7, 10]. Окрім того, в пацієнтів із ДНП можуть виникати позитивні та негативні сенсорні симптоми. До позитивних симптомів належать алодинія (виникнення болю після зазвичай безболісної стимуляції, наприклад щіточкою) та гіпералгезія (аномально підвищена чутливість до болю). Негативними сенсорними симптомами є парестезії й оніміння (втрата чутливості). Отже, больовій ДНП притаманний своєрідний парадокс: пацієнт повідомляє, що ноги постійно болять, але не відчуває дотику. Чому в частини пацієнтів виникає біль, а в інших – ні, поки що не з'ясовано. Імовірно, це зумовлено складною взаємодією генетичних

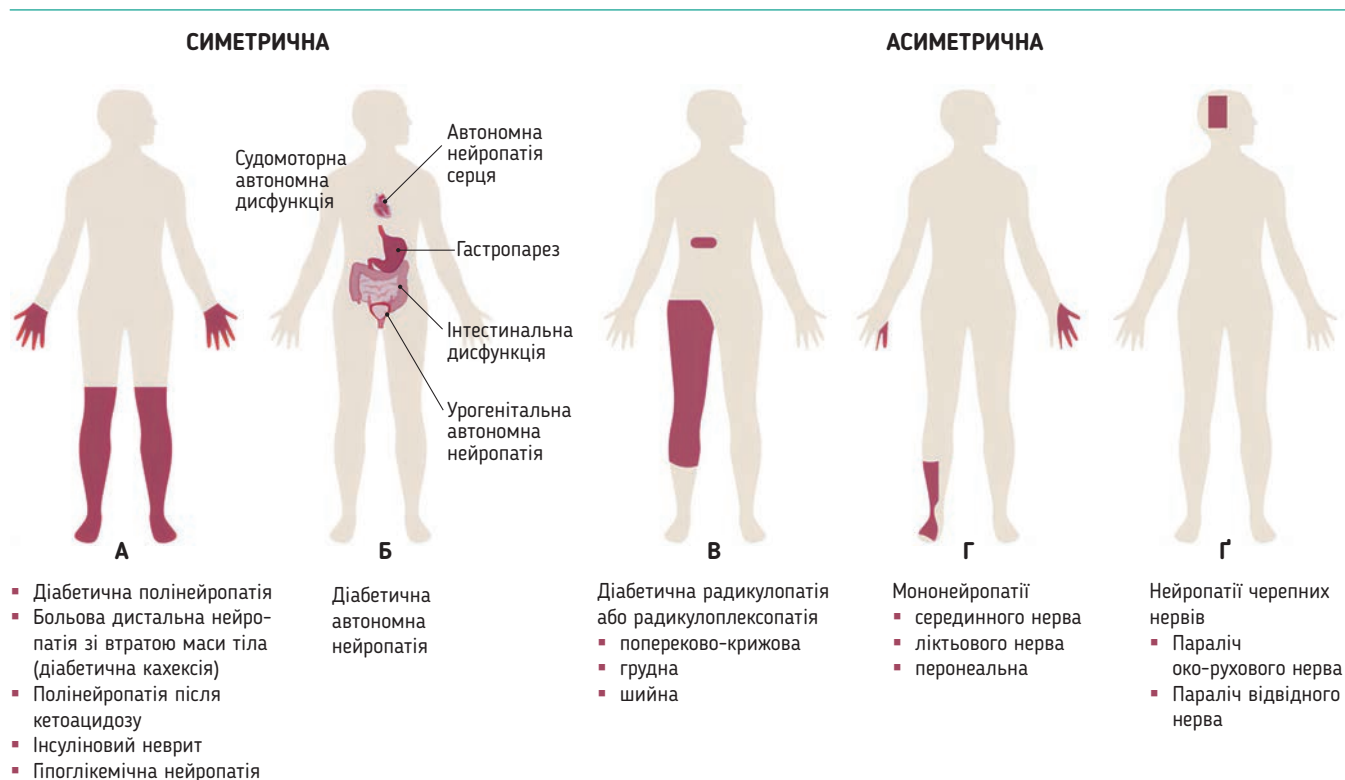


Рис. 1. Класифікація діабетичної нейропатії [8, 9]

чинників, соматосенсорних схем і психологічних реакцій у відповідь на дію стресорів [11].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ДНП

Захворюваність на ДНП вища в пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з ЦД 1-го типу (6100 проти 2800 на 100 тис. людино-років відповідно) [4, 12, 13]. Проте поширеність ДНП за обох типів діабету істотно не відрізняється: 11-50% у разі ЦД 1-го типу та 8-51% у разі ЦД 2-го типу [14-18]. З урахуванням безсимптомних випадків поширеність ДНП сягає 54% в осіб із ЦД 1-го типу та 45% в осіб із ЦД 2-го типу [18].

Поширеність ДНП істотно збільшується при тривалому, ускладненому та погано контрольованому діабеті. Зокрема, впродовж 10-річного спостереження за пацієнтами з ЦД 2-го типу поширеність ДНП зросла з 8 до 42% [17]. У великій когорті пацієнтів із тяжчим ЦД 2-го типу та підтвердженою ішемічною хворобою серця частка осіб із ДНП становила 50%, а 4-річна кумулятивна частота ДНП – 66-72% [13]. Дослідження, проведене в Данії, вказує, що за умови доброго глікемічного контролю ЦД 2-го типу частота ДНП зменшилася від 13% на початку дослідження до 10% упродовж 13 років спостереження [19].

Основними чинниками ризику ДНП вважаються тривалість діабету та рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [15]. Інші незалежні чинники ризику ДНП включають вік, високий зріст, куріння, зловживання

алкоголем [22]. У пацієнтів із ЦД 2-го типу додаються артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності та гіпертригліцеридемія [20, 21]. Ризик больової ДНП вищий у жінок, пацієнтів із тяжкою ДНП, втратою чутливості, поганим контролем глікемії, порушенням функції нирок і високим індексом маси тіла [23-25].

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДНП

Фактично ДНП є нейродегенеративною хворобою периферичної нервової системи з переважним ураженням сенсорних і вегетативних аксонів. Моторні аксони страждають значно пізніше та меншою мірою. Іншою особливістю ДНП є найтяжче ураження периферії довгих сенсорних аксонів із відносним збереженням клітинних тіл [8].

Для розуміння патогенезу ДНП важливо розуміти використання енергетичних субстратів периферичною нервовою системою та їх порушення при діабеті (рис. 2).

У клітинах Шванна, нейронах і аксонах дорзальних корінцевих гангліїв утворення NADH і FADH₂ відбувається з глюкози через гліколіз і цикл трикарбонових кислот або із жирних кислот через β-окислення. Кожен цикл β-окислення утворює одну молекулу ацетил-КоА, яка транспортується до циклу трикарбонових кислот. Діабет призводить до перевантаження субстратом, і молекули ацетил-КоА перетворюються на токсичні для клітин

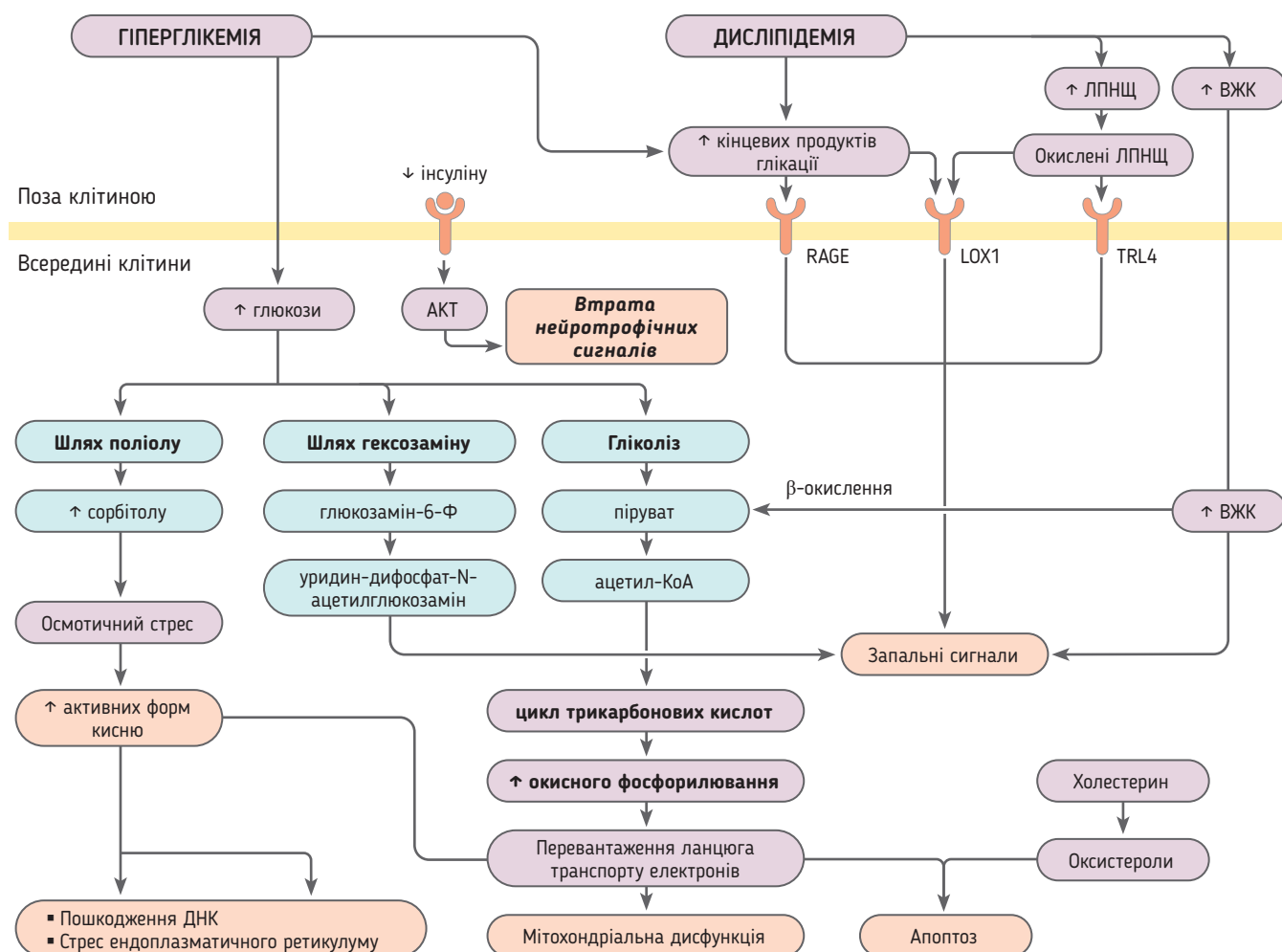


Рис. 2. Патогенез діабетичної нейропатії [8]

Примітки: ВЖК – вільні жирні кислоти; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

Шванна та нейронів ацилкарнітини. Вивільнення ацилкарнітинів із клітин Шванна може індукувати дегенерацію аксонів через мітохондріальну дисфункцію та дезадаптивну відповідь на стрес [26]. У мітохондріях із NADH і FADH₂ утворюється аденозинтрифосфат (АТФ) шляхом окисного фосфорилування. Побічним продуктом окисного фосфорилування є утворення активних форм кисню (АФК), які легко нейтралізують клітинні антиоксиданти – супероксиддисмутазу, глутатіон, каталазу [27–30]. Порушення фосфорилування при діабеті зменшує утворення АТФ, але підвищує утворення АФК, що згодом призводить до мітохондріальної дисфункції, метаболічного й окисного пошкодження клітин Шванна та сенсорних нейронів [31, 32]. Брак енергії внаслідок мітохондріальної дисфункції ще більше посилює пошкодження [33]. В умовах гіперглікемії метаболізм глюкози відбувається через шляхи поліолу та гексозаміну, що призводить до активації запалення й також посилює дисфункцію нервової системи.

Гіперглікемія призводить до глікації численних структурних і функціональних білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (AGE), які порушують структуру та функції білків. Взаємодіючи зі специфічними рецепторами, AGE модифікують експресію генів і внутрішньоклітинну передачу сигналів, спричиняють вивільнення прозапальних молекул і вільних радикалів [34]. Паралельно надлишок ВЖК, які катаболізуються β-окисленням, можуть пошкоджувати клітини Шванна через генерацію АФК, запалення з активацією макрофагів з утворенням цитокінів і хемокинів [35, 36].

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ДНП

Сучасна терапія ДНП включає вплив на чинники ризику, фармакотерапію (монотерапія, комбінована терапія), ад'ювантну терапію (немедикаментозне лікування й харчові добавки), а також додаткове та спеціалізоване лікування рефрактерного болю. Алгоритм лікування больової ДНП підсумовано на рисунку 3.



Рис. 3. Алгоритм лікування больової ДНП [7]

Примітки: ТЦА – трициклічні антидепресанти; ІЗЗСН – інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.

* Краще прегабалін через наявність режиму попереднього дозування. ** Трамадол можна використовувати для лікування проривного болю в поєднанні з прегабалином для пацієнтів із сильним болем при зверненні. Неадекватна відповідь / часткова ефективність визначається як 1) відсутність ефективності, коли значне зменшення болю не досягається після титрування до ефективної дози та тривалості; 2) непереносимість, коли побічна дія препарату перевищує симптоматичну користь; 3) невдача, коли ліки або неефективні після 12 тижнів, або не толеруються протягом будь-якого періоду.

Вплив на чинники ризику

Адекватний глікемічний контроль уповільнює прогресування ДНП та відтерміновує початок нейропатії в пацієнтів із ЦД 1-го типу [12, 37, 38]. При ЦД 2-го типу показано багатофакторну модифікацію чинників ризику, запропоновану Американською діабетичною асоціацією (ADA) [4]. Проте немає надійних доказів, що покращення глікемічного контролю змінює інтенсивність болю при больовій ДНП [39]. Значення ліпідознижувальної терапії неоднозначне, оскільки продемонстровано як зв'язок із ризиком виникнення ДНП [15, 40-42], так і сповільнення прогресування ДНП [43, 44]. Регулярні аеробні та зміцнювальні вправи здатні зменшити нейропатичний біль, знижувати потребу в знеболенні й покращувати стан дрібних нервових волокон [45, 46].

Фармакотерапія

Лікування больової ДНП

Існує декілька міжнародних настанов щодо фармакотерапії больової ДНП, які пропонують певну черговість застосування препаратів (табл. 1).

Як препарати першої лінії більшість настанов рекомендують габапентиноїди (габапентин,

прегабалін), ТЦА (амітриптилін) та ІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин). Настанови DC радять застосування прегабаліну перед іншими препаратами. AAN рекомендує блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин і лакозамід) як додаткові препарати першої лінії, але інші настанови цей клас не розглядають. Вальпроат рекомендований як препарат другої лінії в настановах DC та як препарат третьої лінії – в настановах AAN; однак обидві настанови не радять його призначення пацієнтам дітородного віку. Декілька настанов пропонують опіоїди та засоби з подвійним механізмом дії (трамадол, тапентадол) як препарати другої чи третьої лінії. Проте останні настанови AAN і AACE категорично не рекомендують використовувати ані засоби з подвійним механізмом дії, ані опіоїди для лікування больової ДНП. Пластр із капсаїцином 8% рекомендований як терапія першої лінії настановами DDG, AACE, AAN та як терапія третьої лінії – настановами IDF. Інфузія 5% лідокайну, яка зазвичай використовується для лікування резистентної больової ДНП, не розглядається жодною з настанов, а настанови IDF не рекомендують застосовувати пластр із 5% лідокайном. Лише настанови DDG радять α-ліпоеву кислоту як терапію першої

ТАБЛИЦЯ 1. Останні настанови щодо фармакотерапії больової ДНП [7]

		AACE, 2022 [39]	AAN, 2022 [47]	ADA, 2017 [4]	DC, 2018 [48]	DDG, 2021 [49]	IDF, 2022 [50]
Трициклічні антидепресанти (ТЦА)	Амітриптилін	1	1	HP	2	1	1
	Нортриптилін	1	1	1	–	1	1
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН)	Дулоксетин	1	1	1	2	1	1
	Венлафаксин	1	1	1	2	–	1
Габапентиноїди	Прегабалін	1	1	1	1	1	1
	Габапентин	1	1	1	2	1	1
Блокатори натрієвих каналів	Карбамазепін	–	1	–	–	–	–
	Окскарбазепін	–	1	–	–	–	–
	Ламотриджин	–	1	–	–	–	–
	Вальпроат	–	2	–	1	–	–
	Лакозамід	–	1	–	–	–	–
Засоби з подвійним механізмом дії (ІЗЗСН/опіоїди)	Трамадол	HP	HP	3	3	1	2
	Тапентадол	HP	HP	3	3	–	3
Опіоїди		HP	HP	3	3	2	3
Капсаїцин 8% (пластир)		1	1	–	–	1	3
Інфузія 5% лідокаїну		–	–	–	–	–	–
α-ліпоєва кислота		–	HP	HP	–	1	3

Примітки: 1 – перша лінія; 2 – друга лінія; 3 – третя лінія; HP – не рекомендовано; «–» – не розглядається. AACE – Американська асоціація клінічної ендокринології; AAN – Американська академія неврології; ADA – Американська діабетична асоціація; DC – «Діабет Канада»; DDG – Німецька асоціація діабету; IDF – Міжнародна федерація діабету.

лінії; інші настанови не розглядають або не рекомендують її використання [7]. Особливості застосування найуживаніших засобів фармакотерапії ДНП підсумовано в таблиці 2.

α-ліпоєва кислота. Багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження ALADIN III продемонструвало значне покращення показника невропатії (NIS) після лікування за відсутності значущого покращення загального показника симптомів (TSS) [51]. У дослідженні SYDNEY2 оцінювали різні дозування α-ліпоєвої кислоти перорально 1 р/добу в 181 пацієнта з ДНП: 600, 1200 або 1800 мг проти плацебо впродовж 5 тижнів. Порівняно з початковим рівнем показники TSS у вказаних групах зменшилися на 51, 48, 52 та 32% відповідно (всі $p < 0,05$ порівняно з плацебо). Зважаючи на ці результати, доза 600 мг 1 р/добу забезпечує найкраще співвідношення користь/ризик [52]. Тривале багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе дослідження з паралельними групами оцінювало ефективність і безпеку 600 мг α-ліпоєвої кислоти протягом 4 років у пацієнтів із легкою-помірною ДНП. Дослідження не виявили суттєвої різниці між лікуванням α-ліпоєвою кислотою та плацебо щодо впливу на первинну кінцеву точку – складений бал (NIS – нижні кінцівки (NIS-LL) та 7 нейрофізіологічних тестів). Однак у групі втручання спостерігалось певне покращення окремих клінічних показників оцінки компонентів ДНП порівняно з початковим рівнем: дистальна м'язова слабкість; комбінація слабкості, рефлексів і сенсорних змін у руках і ногах або лише в ногах. У більшості пацієнтів групи втручання спостерігалось

клінічне покращення, проте в меншій кількості пацієнтів відзначено прогресування NIS ($p=0,013$) і NIS-LL ($p=0,025$) порівняно з плацебо. Загальна оцінка переносимості лікування не відрізнялася між групами [53]. Управління з контролю медикаментів і продовольства США (FDA) не підтримує використання цього препарату для лікування ДНП, як і більшість міжнародних настанов (табл. 1).

Отже, препарати, які пропонуються для фармакотерапії ДНП, переважно блокують передачу больових імпульсів, але не модифікують хворобу, оскільки не впливають на важливі патогенетичні ланки цього ускладнення. Більшість препаратів мають низку несприятливих проявів побічної дії та не забезпечують гарантованого покращення в усіх пацієнтів.

❑ Ад'ювантна терапія

Для лікування больової ДНП запропоновано такі немедикаментозні методи лікування: психологічну терапію, акупунктуру, черезшкірну електричну стимуляцію нервів, частотно-ритмічну електричну модульовану систему та стимуляцію спинного мозку [54]. Поки що докази стосовно їхньої ефективності недостатньо сильні, проте застосування цих методів у комплексному лікуванні дає змогу полегшити симптоми та покращує функціонування пацієнтів із ДНП [7].

РОЛЬ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК У ЛІКУВАННІ ДНП

Вітамін D – секостероїд, який синтезується в організмі шкірою, нирками та печінкою в невеликих кількостях, є необхідним для життя. Крім

ТАБЛИЦЯ 2. Особливості застосування найуживаніших засобів фармакотерапії ДНП

Препарат	Дозування	Застереження	Побічні ефекти
Габапентиноїди (ліганди $\alpha 2\delta$ з високою афінністю до субодиниці білка $\alpha 2\delta$ потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі → зниження вивільнення збуджувальних нейромедіаторів)			
Прегабалін	25-75 мг 2-3 р/добу; можна титрувати до МД 300 мг 2 р/добу	Зниження дози при CrCl <60 мл/хв. З обережністю: похилий вік, периферичні набряки, серцева недостатність, зловживання психоактивними речовинами в анамнезі. Протипоказання: вагітність	Збільшення маси тіла, периферичні набряки, запаморочення, сонливість, головний біль
Габапентин	100-300 мг 3 р/добу; можна титрувати до МД 1200 мг 3 р/добу		Запаморочення, втома, сонливість, атаксія, вірусні інфекції, гарячка
ТЦА (пригнічення зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну із синаптичної щілини центральних низхідних модулювальних систем болю; антагонізм опіоїдних і N-метил-D-аспартатних рецепторів; модуляція опіоїддергичної системи)			
Амітриптилін	10-25 мг увечері; можна титрувати до МД 75 мг увечері	У літніх людей повільне титрування, уникати дози >100 мг. З обережністю під час вагітності. Протипоказання: тяжкі порушення функції печінки, серцево-судинні хвороби (аритмії), ортостатична гіпотензія, запори, затримка сечі, супутнє застосування ІМАО	Запаморочення, сонливість, головний біль, сухість у роті, нудота, запор, ортостатична гіпотензія, аритмії
ІЗЗСН (пригнічення захоплення серотоніну та норадреналіну, низхідне пригнічення центрального болю)			
Дулоксетин	30-60 мг 1-2 р/добу; можна титрувати до МД 120 мг 1-2 р/добу	Застереження: серцево-судинні хвороби, розлади зсідання крові, судоми, підвищення внутрішньоочного тиску. Протипоказання: тяжка печінкова недостатність, ниркова недостатність (CrCl <30 мл/хв), вагітність, годування груддю, неконтрольована гіпертензія, супутнє застосування ІМАО	Нудота, сонливість, головний біль, сухість у роті
ІЗЗСН/опіоїд (блокада μ -опіоїдних рецепторів, пригнічення зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в спинному мозку)			
Трамадол	50-100 мг 4 р/добу; можна титрувати до МД 400 мг у розділених дозах протягом дня	Застосовувати з обережністю: похилий вік, гіпотензія, порушення дихальної функції, судомні розлади, одночасне застосування ліків, які знижують судомний поріг або підвищують ризик серотонінового синдрому (дулоксетин, венлафаксин). Протипоказання: тяжка печінкова недостатність, вагітність, годування груддю. Для трамадолу: зниження дози при порушенні функції нирок; за можливості застосовувати короткочасно	Нудота, запаморочення, головний біль, сонливість, запор
Тапентадол	Негайне вивільнення: 50 мг що 4-6 годин; можна титрувати до МД 600 мг у розділених дозах протягом дня. Модифіковане вивільнення: 50 мг що 12 годин; можна титрувати до МД 500 мг, розділеної на добу		Нудота, блювання, запаморочення, головний біль, сонливість
Опіоїди (блокада μ -опіоїдних рецепторів)			
Оксикодон	10-20 мг у розділених дозах протягом дня; можна титрувати до МД 20-50 мг у розділених дозах протягом дня	Оцінити переносимість і ризик зловживання, неправильного вживання та залежності перед початком лікування й регулярно під час подальшого спостереження; лікування тривалістю >3 місяці потребує регулярної переоцінки	Сонливість, нудота, блювання, запор

Примітки: CrCl – кліренс креатиніну; ІМАО – інгібітор моноаміноксидаз; МД – максимальна доза.

відомого впливу на метаболізм кальцію, існують докази плейотропних ефектів вітаміну D на серцево-судинні, автоімунні та нейродегенеративні хвороби, діабет і пухлини [44].

Позитивні ефекти вітаміну D при діабеті зумовлені впливом на секрецію інсуліну β -клітинами шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію через вольтажозалежні кальцієві канали, які полегшують перетворення проінсуліну на інсулін [56]. Вітамін D посилює секрецію інсуліну та чутливість до інсуліну, а також покращує функцію β -клітин [57]. Окрім того, вітамін D сприяє виживанню β -клітин, безпосередньо контролюючи утворення та впливи цитокінів [58].

Точні механізми дії вітаміну D при ДНП докладно не вивчені. Найімовірніше, вплив опосередковується через рецептори вітаміну D (VDR) – ліганд-активовані фактори транскрипції, які регулюють експресію низки генів і присутні в ядрах і цитоплазмі більшості клітин нервової системи. У діабетичних щурів із низьким рівнем вітаміну D спостерігалася висока експресія VDR у дорсальних гангліях, що особливо впливає на дрібні C-волокна, які відповідають на ноцицепцію. Дослідники вважають, що цей механізм може відігравати роль у патогенезі больової ДНП [59]. В експерименті доведено нейропротекторний ефект вітаміну D [60]. Імовірно, він пов'язаний із регуляцією рівня нейротрофіну

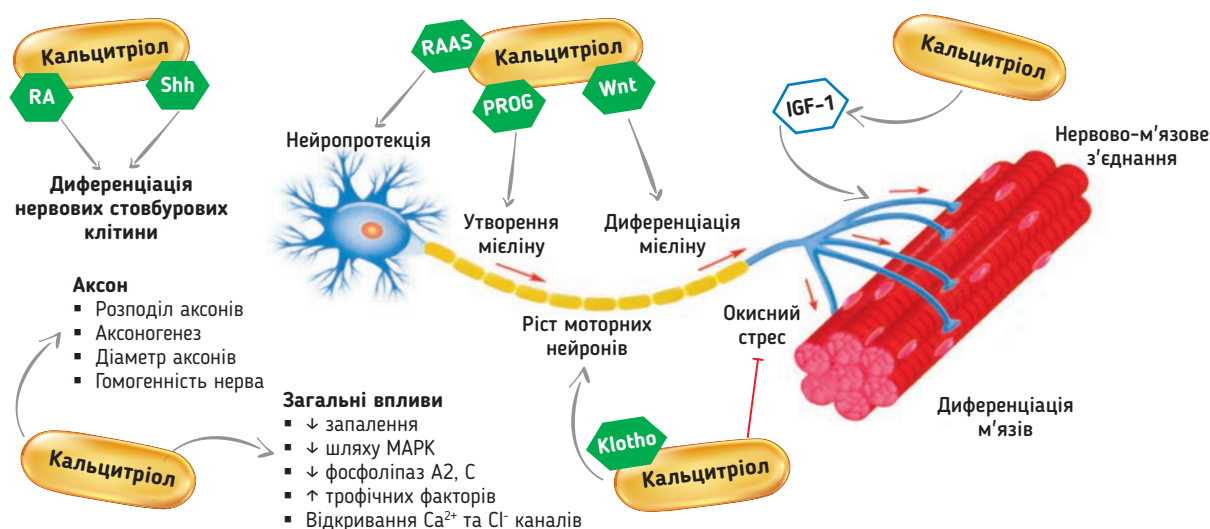


Рис. 4. Потенційний вплив кальцитріолу на нервову систему [64, 65]

та гомеостазу кальцію в нейронах [61]. Вітамін D стимулює продукцію фактора росту нервів (NGF); лікування вітаміном D щурів із дефіцитом NGF посилювало його утворення [62]. Результати досліджень взаємозв'язку між вітаміном D, NGF і когнітивними функціями вказують на прямий вплив вітаміну D на функцію нервів [60, 62, 63]. Потенційні впливи вітаміну D₃ на нервову систему підсумовано на рисунку 4.

ДЕФІЦИТ І НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДНП

□ Автономна нейропатія серця

У дослідженні за участю 113 пацієнтів із ЦД обох типів визначено сироваткові рівні 25-гідроксिवітаміну D (25-ОН-D) та проведено три тести серцево-судинного рефлексу: 1) частота серцевих скорочень (ЧСС) у відповідь на глибоке дихання (співвідношення E/1), стояння (співвідношення 30/15) і проба Вальсальви; 2) оцінка 5-хвилинної ЧСС у спокої; 3) три індекси частоти/варіабельності серцевих скорочень. Виявлено обернений U-подібний зв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D та досліджуваними показниками серцево-судинного рефлексу. Моделі лінійної регресії показали, що підвищення рівня вітаміну D від 25 до 50 нмоль/л асоціюється зі збільшенням реакції ЧСС на глибоке дихання та співвідношення 30/15. Підвищення рівня вітаміну D від 125 до 150 нмоль/л асоціювалося зі зниженням реакції ЧСС на глибоке дихання та співвідношення 30/15. Отже, як дуже високі, так і низькі рівні вітаміну D у пацієнтів із діабетом пов'язані з автономною нейропатією серця [66]. В іншому дослідженні за участю 163 пацієнтів із ЦД 2-го типу проведено п'ять серцево-судинних рефлексорних тестів за протоколом Юінга й оцінено часові та частотні

параметри варіабельності серцевого ритму. Пацієнтів класифікували за рівнем 25-ОН-D: достатній (≥ 20 нг/мл), недостатній (від 10 до < 20 нг/мл), дефіцит (< 10 нг/мл). Дефіцит вітаміну D значно корелював із параметрами варіабельності серцевого ритму. Зв'язок між концентрацією вітаміну D й автономною нейропатією серця мав граничне значення [67].

□ Діабетична нейропатія

У дослідженні типу «випадок – контроль» спостерігався нелінійний зв'язок між сироватковим рівнем 25-ОН-D та симптоматичною периферичною ДНП. Ризик симптоматичної ДНП виявився вищим як у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D < 20 нг/мл, так і в пацієнтів із рівнем 25-ОН-D > 40 нг/мл. Це зумовлює потребу ретельної оцінки та контролю рівня вітаміну D упродовж терапії [68]. У дослідженні за участю 96 пацієнтів із ЦД 1-го типу оцінювали зв'язки між ДНП, вітаміном D, NGF і маркерами окисного стресу. У групі пацієнтів із ДНП виявлено значно нижчий середній рівень 25-ОН-D за відсутності відмінностей у рівнях NGF і маркерів окисного стресу. Із рівнем 25-ОН-D негативно корелювала тривалість діабету та позитивно корелював NGF [69]. Дослідження за участю 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу виявило значно нижчий середній рівень 25-ОН-D у групі з ДНП порівняно з групою без ДНП ($21,09 \pm 8,38$ проти $31,12 \pm 14,85$ нг/мл; $p = 0,001$) і в підгрупі з безбольовою ДНП порівняно з підгрупою з больовою ДНП ($10,05 \pm 8,12$ проти $18,14 \pm 3,85$ нг/мл; $p < 0,05$). Результати регресійного аналізу вказують, що дефіцит вітаміну D є незалежним чинником ризику ДНП (відношення шансів 0,914; $p = 0,007$) [70]. Роль дефіциту вітаміну D як незалежного предиктора ДНП підтверджено іншим дослідженням за участю 136 пацієнтів із ЦД

2-го типу після корегування HbA_{1c} , віку, куріння, індексу маси тіла та тривалості діабету в моделі логістичної регресії [71]. Метааналіз даних 6 досліджень за участю 1484 пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонстрував значуще зниження 25-ОН-D у сироватці крові в пацієнтів із ДНП (зважаючи на середню різницю -6,36 нг/мл; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -8,57 до -4,14; $p < 0,00001$). Дефіцит вітаміну D асоціювався з підвищеним ризиком ДНП (відносний ризик 2,88; 95% ДІ 1,84-4,50; $p < 0,00001$) [72].

❑ **Діабетичні виразки стопи**

У дослідженні за участю 324 пацієнтів (по 162 у групах із виразками та без) медіана сироваткових рівнів 25-ОН-D була суттєво нижчою в групі з виразками (6,3 [4,2; 11,1] проти 28,0 [21,4; 37,0] нг/мл; $p < 0,005$) [73]. Аналогічні дані отримано після метааналізу результатів 7 досліджень за участю 1115 пацієнтів: середня різниця сироваткових рівнів 25-ОН-D між групами з виразками та без становила -13,47 нмоль/л (95% ДІ від -16,84 до -10,10) [74]. Нещодавній метааналіз (10 досліджень, 1644 пацієнти з діабетом) указує, що тяжкий дефіцит вітаміну D (< 10 нг/мл) істотно переважає серед пацієнтів із виразками (52,5 проти 23%) [75]. Ретроспективне дослідження виявило значно нижчі сироваткові рівні вітаміну D у пацієнтів із діабетом і захворюванням периферичних артерій, інфекцією діабетичної стопи та діабетичною виразкою стопи порівняно з пацієнтами без ускладнень ($p = 0,03$; $p = 0,0006$ та $p = 0,04$ відповідно) [76].

Часте виявлення дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ДНП може пояснюватися декількома чинниками: 1) менший вплив сонячного світла через обмеження рухливості; 2) недостатнє споживання вітаміну D з харчовими продуктами; 3) супутнє порушення функції нирок, поширеність і тяжкість якого значно вищі в пацієнтів з ускладненим діабетом; 4) підвищена потреба вітаміну D для загоєння ран, синтезу колагену, забезпечення імунітету тощо [77-81]. Ці дані підвищують імовірність того, що добавки вітаміну D можуть бути корисними для запобігання або полегшення ускладнень діабетичної стопи завдяки ранозагоювальній дії вітаміну D.

❑ **Результати інтервенційних досліджень із застосуванням вітаміну D у пацієнтів із ДНП**

У літературі є повідомлення про випадок тяжкої ДНП у пацієнта 38 років із 27-річним анамнезом ЦД 1-го типу. Симптоми нейропатії тривали 10 років, спричиняли непрацездатність і потребували застосування серйозних анальгетиків для контролю болю. Сироватковий рівень 25-ОН-D становив 16,5 нг/дл. Усунення дефіциту вітаміну D шляхом саплементації сприяло регресу симптомів ДНП

та значущому зменшенню потреби в анальгетиках [82]. Дослідження за участю 51 пацієнта з ЦД 2-го типу, больовою ДНП та низьким рівнем 25-ОН-D у сироватці крові продемонструвало зниження показника оцінки нейропатичного болю на 50% після 3 місяців прийому вітаміну D [83]. Нещодавнє дослідження за участю 66 пацієнтів із ЦД 2-го типу вивчало ефективність і переносимість добавок вітаміну D при больовій ДНП. Пацієнти отримували 50 000 МО вітаміну D_3 щотижня протягом 12 тижнів. Застосування добавок вітаміну D асоціювалося з підвищенням сироваткових рівнів 25-ОН-D та зменшенням симптомів і ознак ДНП (обидва $p < 0,001$) [84]. Інше дослідження оцінювало вплив добавок вітаміну D на мікроциркуляцію, симптоми ДНП та маркери запалення. Терапія високими дозами вітаміну D асоціювалася зі зниженням прозапального інтерлейкіну-6 і підвищенням концентрації протизапального інтерлейкіну-10 у сироватці крові, зменшенням тяжкості симптомів ДНП та покращенням мікроциркуляції шкіри [85].

У двох дослідженнях оцінювали вплив парентерального введення високих доз вітаміну D. В одному з них брали участь 143 пацієнти (переважно з ЦД 2-го типу; середній бал за шкалою DN4 – $3,0 \pm 1,8$; загальна оцінка болю за шкалою McGill – $21,2 \pm 14,9$; середній початковий рівень 25-ОН-D – $31,7 \pm 23,3$ нг/мл; дефіцит вітаміну D у 58 пацієнтів, або 40,5%). Одноразова внутрішньом'язова доза вітаміну D_3 600 000 МО забезпечила значне покращення симптомів больової ДНП [86]. Інше проспективне дослідження за участю 143 пацієнтів із больовою ДНП вивчало вплив одноразової внутрішньом'язової ін'єкції вітаміну D_3 у дозі 600 000 МО на якість життя за допомогою опитувальника NeuroQoL. Після лікування значно покращилася оцінка якості життя, особливо в пацієнтів із дефіцитом вітаміну D. Частка пацієнтів, які повідомили про «відмінну» якість життя, збільшилася з 1,5 до 7,4% ($p < 0,0001$) [87].

Отже, низка досліджень підтвердила, що дефіцит вітаміну D поширений у пацієнтів із діабетом і відіграє значну роль у виникненні ДНП, нейропатичного болю, ураження судин, діабетичних виразок стопи й автономної нейропатії серця. Результати інтервенційних досліджень продемонстрували ефективність застосування добавок вітаміну D для контролю нейропатичного болю та зменшення потреби у використанні анальгетиків. Тривале лікування вітаміном D сприяє зменшенню запальної відповіді й загоєнню виразок; полегшує симптоми та покращує якість життя пацієнтів із ДНП. Маючи антиоксидантну, протизапальну та ранозагоювальну дію, вітамін D уповільнює руйнування нейронів і позитивно впливає на діабет загалом. Тому прийом добавок вітаміну D слід розглядати в комплексному

лікуванні пацієнтів із ДНП, особливо за наявності його дефіциту. Варто віддавати перевагу якісним харчовим добавкам, які містять активніший вітамін D₃ (холекальциферол), що добре засвоюється. Зважаючи на потребу індивідуального підбору дози та її корекції під час лікування, доцільно обирати добавки, які мають різний спектр дозування. Зазвичай тривалість прийому становить декілька місяців, отож вагомим чинником в умовах сьогодення є доступна ціна. Нарешті, багато добавок вітаміну D випускаються у великих капсулах, які важко проковтнути, що може зменшити прихильність пацієнтів до саплементації. Серед засобів, доступних на вітчизняному ринку, можна рекомендувати Детрімаск® («Юніфарм Лабораторіс Лімітед»), який виготовляють у Польщі за високими та суворими стандартами якості ЄС. Маленькі капсули, котрі зручно ковтати, містять вітамін D₃, розчинений у сафлоровій олії, що сприяє кращому засвоєнню вітаміну. Лінійка Детрімаск® має дозування 1000, 2000 та 4000 МО, які можна комбінувати. Доступна ціна на Детрімаск® дає змогу не жертвувати тривалістю й ефективністю прийому задля економії.

ВІТАМІНИ ГРУПИ В

У людей із діабетом часто виникає дефіцит вітамінів групи В або підвищується потреба в них.

Вітамін В₁₂ бере участь у синтезі ДНК та білка. Дефіцит цього вітаміну дуже поширений у людей, які приймають метформін, через зниження всмоктування в шлунково-кишковому тракті [88]. Наслідками дефіциту вітаміну В₁₂ є порушення структури та трофіки нервових клітин, зниження синтезу мієліну й надмірне утворення гомоцистеїну. Недостатній рівень вітаміну В₁₂ асоціюється з кількома неврологічними патологіями, включаючи делірій, деменцію та нейропатію. Тому моніторинг рівня вітаміну В₁₂ у людей із діабетом є дуже важливим [89]. Ефект нормалізації рівня вітаміну В₁₂ у разі ЦД 2-го типу вивчали в нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні. Прийом добавок упродовж 12 місяців нормалізував рівень В₁₂ і покращив як суб'єктивні, так і об'єктивні показники ДНП [90]. Подібні результати отримано в клінічних дослідженнях [91]. Оцінка статусу вітаміну В₁₂ включена до стандартного обстеження пацієнтів із діабетом [92].

Фолієва кислота (вітамін В₉) потрібна для синтезу піримідинів і пуринів, а отже, й для реплікації ДНК та мітозу [93]. Завдяки сильному впливу на ріст нейронів під час розвитку дефіцит фолату при ранньому ембріогенезі значно підвищує ризик дефектів нервової трубки. Показано здатність

фолієвої кислоти індукувати відновлення нервової системи дорослої людини [94]. Фолієву кислоту потрібно вводити з дієтою або харчовими добавками, оскільки організм людини не здатний її синтезувати [95]. У щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом щоденне вживання фолієвої кислоти захищало від розвитку ДНП та супроводжувалося значним підвищенням рівня NGF у сідничному нерві. Крім нейротрофічних ефектів, фолат має антиоксидантні властивості [96]. Нещодавній метааналіз указує на зв'язок між низьким рівнем фолату в сироватці крові та частотою ДНП при ЦД 2-го типу [93]. У рандомізованому контрольованому дослідженні 16-тижневий прийом фолієвої кислоти (1 мг/день) значно покращив декілька об'єктивних компонентів нервової провідності, зокрема швидкість, сенсорну та рухову амплітуди [97].

Дефіцит **вітаміну В₁** (бері-бері) проявляється неврологічними та серцево-судинними симптомами. Нестача тіаміну також є причиною синдрому Верніке – Корсакова (церебрального бері-бері) – нервово-психіатричного захворювання, що характеризується розладом психічних функцій, паралічем окорухових нервів, порушенням постави та ходи. Обидва синдроми легко усуваються введенням тіаміну. Ще в 1954 р. висунуто гіпотезу, що тіамін може бути корисним для лікування ДНП. Проте лише наприкінці 1990-х рр. застосування тіаміну та його ліпофільного похідного бенфотіаміну досягло певного консенсусу [98]. Встановлено, що введення бенфотіаміну підвищує рівень внутрішньоклітинного тіаміну та знижує AGE, які індукують ДНП [99, 100]. У 6-тижневому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази спостерігалася гранична різниця в шкалі симптомів нейропатії між групами бенфотіаміну та плацебо (p=0,055) [101].

Вітамін В₆ – важливий антиоксидант і кофактор багатьох ферментативних реакцій. У деяких дослідженнях низький рівень В₆ асоціювався з діабетичними ускладненнями в пацієнтів із ЦД обох типів [102]. Активна форма вітаміну – піридоксаль-5-фосфат є важливим допоміжним фактором у перетворенні триптофану на нікотинову кислоту; порушення цього шляху сприяє утворенню проміжних метаболітів, які взаємодіють із біологічним інсуліном, що підвищує резистентність до інсуліну [103]. Нещодавнє дослідження виявило значну поширеність дефіциту піридоксину серед пацієнтів із ДНП (51,8%) та встановило прямий значущий зв'язок між піридоксином і швидкістю нервової провідності [104]. В організмі людини піридоксин не синтезується, що потребує стабільного надходження з їжею або застосування добавок [105].

Холін (вітамін В₄) – важливий мікроелемент, необхідний для нормального розвитку мозку

та когнітивних функцій протягом усього життя. Через епігенетичні механізми холін модулює експресію ключових генів, пов'язаних із пам'яттю, навчанням і когнітивними функціями. Холін є лімітуючим попередником нейромедіатора ацетилхоліну, а також одним із ключових субстратів метаболічних шляхів Кеннеді та фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферази, залучених у синтез фосфатидилхоліну, що входить до складу мембран нейронів. Процес синтезу фосфатидилхоліну потребує наявності вітамінів B_1 , B_6 , B_{12} і фолієвої кислоти [106].

ПІРИМІДИНОВІ НУКЛЕОТИДИ

Уридин входить до складу ДНК та РНК і відіграє значну роль в енергетичному обміні та клітинному метаболізмі [107]. Це основна форма піримідинового нуклеотиду, яка поглинається мозком, де використовується для синтезу нуклеїнових кислот і компонентів мембран. Окрім того, уридин є біологічно активною молекулою, що відіграє роль у кількох функціях центральної нервової системи, включаючи пластичність нейронів і больові відчуття. Очевидно, ці впливи реалізуються через утворення нейрональних мембран і взаємодію зі специфічними уридино-нуклеотидними рецепторами (P2Y2), які контролюють диференціацію нейронів. Активация рецепторів P2Y2 уридинтрифосфатом (UTP), що виділяється як нейромедіатор із пресинаптичних терміналів, може мати нейропротекторний ефект за нейродегенеративних захворювань. Окрім того, UTP може перетворюватися на цитидинтрифосфат, який є ключовим проміжним продуктом у циклі Кеннеді для утворення фосфатидилхоліну [106]. Отже, уридин є природним будівельним матеріалом, що сприяє регенерації нервових клітин. Метаболізм уридину залежить від гомеостазу глюкози, обміну ліпідів і амінокислот [107]. В організмі людини він присутній у вигляді стабільних форм моно- або дифосфату, які руйнуються в печінці та шлунково-кишковому тракті [108].

Завдяки взаємодії з P2Y2-рецепторами й активації фактора росту нервових волокон уридин сприяє росту аксонів, їхній мієлінізації та збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу. Крім того, уридин може бути транспортною молекулою, яка дає змогу певним сполукам проникати в мозок в обхід гематоенцефалічного бар'єра [109].

Низка досліджень продемонструвала ефективність уридину в лікуванні больової нейропатії. Подвійно сліпе контрольоване нейрофізіологічне дослідження вивчало застосування уридину в 40 пацієнтів із діабетом і проявами ДНП (середній вік – $48,5 \pm 3,4$ року, тривалість хвороби >5 років).

Усі пацієнти мали знижену швидкість моторної та сенсорної відповідей щонайменше на одному з периферичних нервів, постійний біль у нижніх кінцівках і порушення вібраційної чутливості. Пацієнтів порівну розподілено на дві групи, одна з яких приймала уридин у дозі 300 мг 3 р/добу, інша – плацебо. Хворим виконували електроміографію, фіксуючи швидкості й амплітуди моторних і сенсорних відповідей на серединному, променевому, загальному малогомілковому, задньому великогомілковому та литковому нервах. Оцінка проводилася на початку дослідження, на 60-й, 120-й і 180-й день терапії та на 90-й день після закінчення терапії. У групі плацебо не було жодних статистично значущих змін; в основній групі суттєво покращилися нейрофізіологічні показники починаючи зі 120-го дня терапії аж до 90-го дня після закінчення терапії. Отже, застосування високих доз уридину істотно покращує функцію периферичних нервів. У жодного пацієнта не було будь-яких побічних ефектів [110].

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні вивчали вплив комбінації уридинмонофосфату, фолієвої кислоти та вітамінів групи В на больовий синдром у 212 пацієнтів (середній вік – $59,0 \pm 14,4$ року) з периферичною нейропатією різного ґенезу. Для оцінки інтенсивності та характеристик болю використовували опитувальник rainDETECT. Під час дослідження разом зі вказаною комбінацією застосовували стандартну терапію. Загальний бал за опитувальником rainDETECT становив $17,5 \pm 5,7$ на початку дослідження та $8,8 \pm 5,2$ на 60-й день ($p < 0,001$). Статистично значне покращання спостерігалось в пацієнтів із поперековим болем, ішіасом і шийною радикулопатією. На початку дослідження пацієнти приймали нестероїдні протизапальні засоби – НПЗЗ (77,8%), парацетамол (51,4%), трамадол (25,5%); на 60-й день дослідження в 75,6% пацієнтів відзначено зменшення прийому засобів стандартної терапії. Під час дослідження спостерігалось достовірне зниження пекучого болю, поколювання, прострілів та оніміння (рис. 5). Побічних ефектів не спостерігалось [111].

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні, проведеному в 34 клінічних центрах Португалії, 48 пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу приймали комбінацію уридинмонофосфату, фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} в одній капсулі 1 р/добу протягом 60 днів. Загальний бал за опитувальником rainDETECT на початку дослідження становив $17,3 \pm 5,9$; на 60-й день знизився до $10,3 \pm 6,1$ ($p < 0,001$). У 77,4% пацієнтів вдалося зменшити або повністю скасувати прийом базового анальгетика (на початку дослідження 39 пацієнтів (81,3%) приймали НПЗЗ; по 9 пацієнтів (18,8%) використовували трамадол або прегабалін).

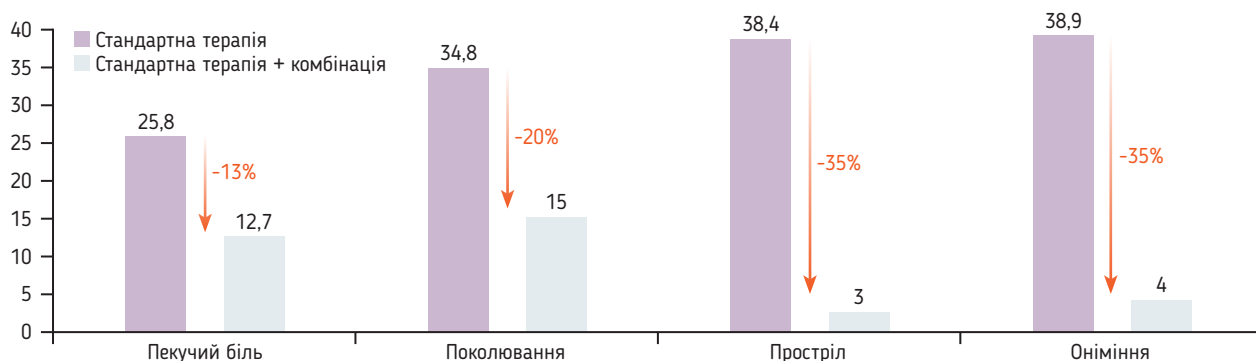


Рис. 5. Зміни характеристик болю при застосуванні стандартної терапії та комбінації уридинмонофосфату з вітамінами групи В

Примітка: стандартна терапія включала НПЗЗ, парацетамол, метамізол натрію, габапентин, прегабалін, антидепресанти.

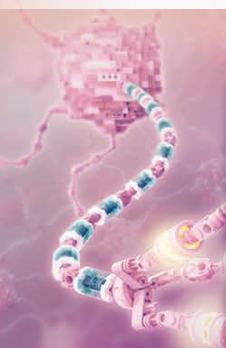
Відзначено також достовірне зниження пекучого болю, прострілів, оніміння, поколювання й алодинії. Побічних явищ не зафіксовано [112].

Отже, додавання комбінації уридину, холіну, вітамінів групи В та фолієвої кислоти до основної терапії больових форм ДНП сприяє нейрорегенерації, посиленню клітинного метаболізму та забезпечує опосередкований протибольовий ефект. Оскільки всі компоненти є ендogenous природними речовинами, в дослідженнях, які використовували вказану комбінацію, не відзначалося серйозних побічних явищ. На фармацевтичному ринку України комплексним продуктом, який містить вказану

комбінацію, є Юнігамма® («Юніфарм Лабораторіс Лімітед»). До складу дієтичної добавки входить 150 мг уридину, 82,5 мг холіну, 2,5 мг вітаміну В₁, 4 мг вітаміну В₆, 3 мкг вітаміну В₁₂ і 400 мкг фолієвої кислоти. Оскільки дослідження вказують на дозозалежність позитивних впливів уридину, Юнігамма® має переваги перед іншими уридиновмісними засобами, які містять значно менші дози уридину. Іншою перевагою є біодоступність, оскільки Юнігамма® містить уридину монофосфат. Синергічний вплив додаткових компонентів комбінації забезпечує добру ефективність дієтичної добавки в комплексному лікуванні нейропатичного болю та ДНП.



Детрімакс® – лінійка вітаміну D з олійною основою для всієї родини від найменшеньких до найстарших!



Юнігамма® – оптимальна гама компонентів для відновлення нервових клітин!*

*Романенко В.І. Використання природного компонента уридину в терапії хронічного болю з проявами нейропатії.// Міжнародний неврологічний журнал. – 2020.-16(2).

Реклама дієтичних добавок Детрімакс® 1000, Детрімакс® 2000, Детрімакс® 4000, Детрімакс® 2000 Імуно, Детрімакс® Бебі, Юнігамма®. Інформаційні листівки дієтичних добавок Детрімакс® 1000, Детрімакс® 2000, Детрімакс® 4000, Детрімакс® 2000 Імуно, Детрімакс® Бебі, Юнігамма®. Не є лікарськими засобами. Зберігати у недоступному для дітей місці. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інформацією про застосування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Виробники: Куртис Хелс Капс С.А., Польща для Юніфарм Лабораторізі Лімітед, Ірландія, Мастер Фарм С.А., Польща для Юніфарм Лабораторізі Лімітед, Ірландія. Телефон в Україні: +380445947000. Вартість дзвінків згідно тарифів Вашого оператора зв'язку. Звіт № 3/28-A-345-21-69492E від 18.03.2021 р. Протокол випробувань харчової продукції № 8/3072 від 05 листопада 2020 р. Звіт № 3/28-A-1919-21-69753E від 30.09.2021 р. Звіт № 3/28-A-1209-23-508 від 19.07.2023 р. Звіт № 3/8-A-555/4-18-66236E від 04.07.2018 р. 2-02-UNIPHARM-022024

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарських засобів

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

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

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

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

Протипоказання.

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

Побічні реакції.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

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

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



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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI