

№ 2 / 2024 ЕндoPractice

Освітньо-практичний журнал

- Ремісія цукрового діабету 2-го типу: запитань завжди більше, але відповідей достатньо, щоб діяти
- Синдром апное уві сні в практиці ендокринолога. Чому важливий мультидисциплінарний підхід?
- Вітамін D і ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу в людей із предіабетом

D₃ 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 [порошкова форма]) 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 проводилися. 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.

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі мікні 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. Гіпернатріємія. Гіперкаліємія. Гіперфосфатемія. Гіперліпідемія. Ниркова недостатність. Сиркоз. Туберкульоз. Дратковий 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.

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmtopline» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні суворого середнього лікаського засобу АТС 5 з групи А1С 05 колекальциферолу та дериватів вітаміну D (дефіцити колекальциферолу та вітаміно-подібних речовин) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

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

L-БЕТАРГІН®



Ключовий **ЦИТОПРОТЕКТОР**
для корекції метаболічних порушень

СПРИЯЄ



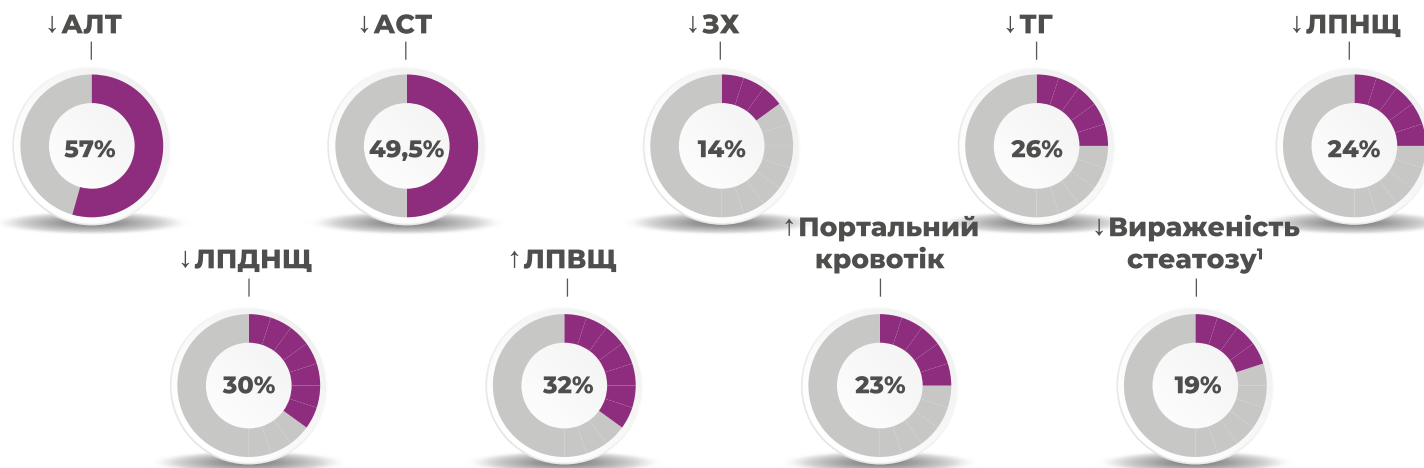
Склад 1 стіку:

Бетаїн – 1,0 г
Аргінін – 1,0 г
Карнітин – 300 мг



Дітям з 3-х років та дорослим:

3–6 років: 1 стік в день
7–11 років: 1 стік 1–2 рази в день
12 років та дорослим: 1 стік 2–3 рази в день



1. Е. В. Колесникова, Клинические дилеммы неалкогольной и алкогольной болезни печени//Сучасна гастроентерологія 2017; 2. А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко. Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста//Сучасна гастроентерологія 2019; 3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки//Проблеми клінічної педіатрії, 2020.

Засновники: Асоціація ендокринологів України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН:

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

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 15.04.2024 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного засобу Сінторікс.

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Farmak», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions. 2. Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX). Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармеллоза, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01.

Клінічні характеристики. Показання. Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антигипертироїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антигипертироїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози.** Дозування. Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймають вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.). УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87. e-mail: info@farmak.ua. www.farmak.ua



У номері:

У ФОКУСІ ЗНАНЬ – ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

- 5 Ремісія цукрового діабету 2-го типу: запитань завжди більше, але відповідей достатньо, щоб діяти

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 9 Ліки та продукти харчування, що впливають на біодоступність L-тироксину

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 13 Фармакологічна модуляція судинного старіння: огляд VascAgeNet. Частина 2
- 46 Синдром апное уві сні в практиці ендокринолога. Чому важливий мультидисциплінарний підхід?

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 16 Стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією: лікування коморбідних пацієнтів в ендокринології
- 20 Стратегія комбінованого лікування фіксованою комбінацією базального інсуліну й арГПП-1: роздуми щодо прийняття рішення

EndSchool

- 25 Цукровий діабет: MODY чи LADA?

ВЕБІНАР

- 29 Case challenge «Пацієнт із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом. Роль ендокринолога та гастроентеролога в лікуванні»
- 39 Фенофібрат у лікуванні діабетичної ретинопатії (за матеріалами вебінару)

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 35 Вітамін D і ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу в людей із предіабетом

РЕМІСІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: ЗАПИТАНЬ ЗАВЖДИ БІЛЬШЕ, АЛЕ ВІДПОВІДЕЙ ДОСТАТНЬО, ЩОБ ДІЯТИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Протягом останніх років лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу значно прогресувало, але численні небезпечні інвалідизувальні ускладнення досі залишаються поширеними. Концепцію ремісії було вперше впроваджено в діабетологію у XXI столітті, однак її застосування потребує подальшого вивчення та переосмислення.

РОЗУМІННЯ ПОНЯТТЯ РЕМІСІЇ

Лікарям важко усвідомити це поняття, оскільки більшість із них дотепер вважала, що ЦД 2-го типу є позиттивним і неunikно прогресивним захворюванням, а також мала дуже обмежений досвід у менеджменті надлишкової маси тіла.

Ремісія означає відсутність активної хвороби, в тому числі те, що не мають виникати симптоми або ускладнення. Цей термін широко застосовується в контексті онкологічних захворювань і рецидивних запальних станів. Перебування в ремісії свідчить про те, що патологічний процес зупинено, але він може реактивуватися, призводячи до рецидиву, що відрізняє ремісію від повного одужання, за якого ерадикується весь патологічний процес повністю. У деяких галузях медицини може спостерігатися спонтанна ремісія, але зазвичай досягнення ремісії – це тріумф лікаря та процес, який часто передбачає високоінвазивне лікування або позиттивний прийом препаратів для пригнічення активності хвороби.

Досягнення ремісії ЦД 2-го типу потребує значного та стійкого зниження маси тіла, що неминуче передбачає дотримання обмежень у харчуванні. Раніше дотриманню дієти приділяли мало уваги в клінічних рекомендаціях і практиці, хоча відомо, що ефективний контроль ваги здатен покращувати глікемію та низку інших метаболічних параметрів.

ВИЗНАЧЕННЯ РЕМІСІЇ ЦД 2-ГО ТИПУ

Міжнародна група експертів визначила ремісію ЦД 2-го типу як рівень глікованого гемоглобіну

(HbA1c) <6,5% без прийому глюкозознижувальних препаратів. Оскільки ЦД 2-го типу тісно пов'язаний із віком, експерти погодилися, що для підтвердження продовження ремісії вміст HbA1c слід перевіряти щонайменше раз на рік; водночас потрібно регулярно оцінювати функцію нирок і проводити огляд сітківки, оскільки період діабету до моменту ремісії може спровокувати ускладнення, здатні прогресувати. Після ремісії також слід моніторувати й контролювати чинники кардіоваскулярного ризику.

Деякі більш ранні публікації пропонували застосовувати як порогове значення для підтвердження ремісії нижчий показник HbA1c, а саме 6% чи навіть 5,7%. Ця мета є складнішою для досягнення, але вартісною, оскільки макроваскулярні ускладнення виникають уже на етапі предіабету. Запропоновано також застосовувати термін «ремісія» на означення діабету, за якого рівень HbA1c <6,5% забезпечується медикаментами. Хоча такий підхід зменшує ризик мікроваскулярних ускладнень, він асоціюється з ризиком гіпоглікемії, якщо пацієнт лікується інсуліном чи препаратами сульфонілсечовини, а також із підвищенням смертності. Нові глюкозознижувальні препарати – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) – у поєднанні з модифікацією харчування здатні забезпечити зниження маси тіла, досягнення нормоглікемії без ризику гіпоглікемії, ренопротекцію та зниження ризику серцево-судинних захворювань і смертності. Однак позиттєва фармакотерапія є дорогою та погіршує якість життя. Аналогічно обмеження харчування також можуть бути неприйнятними для пацієнтів.

ДЕТЕРМІНАНТИ РЕМІСІЇ ТА РЕЦИДИВУ

Основними детермінантами ремісії ЦД є зниження маси тіла й нормалізація функції β-клітин. У дослідженні DiRECT дієтологічне втручання через 1 рік сприяло ремісії, зумовленій переважно зниженням ваги, в 46% учасників, але при повторному збільшенні ваги частка пацієнтів у стані ремісії знизилася до 36%. Хоча переважна більшість учасників, які змогли знизити масу тіла на ≥ 15 кг, досягла ремісії, 14% таких осіб це не вдалося. Це може бути зумовлено тим, що пацієнти не зменшили вагу достатньо, але приблизно в такого самого відсотка осіб не спостерігається ремісія після бариатричної хірургії, що може свідчити про існування такого різновиду ЦД 2-го типу, який не відповідає на зниження маси тіла.

При рідкісних типах діабету (MODY та латентному автоімунному діабеті дорослих) досягти ремісії за допомогою зниження маси тіла теж нерідко неможливо. Слід зауважити, що ремісія ЦД може спостерігатися навіть при індексі маси тіла >30 кг/м².

Клінічними показниками кращої функції β-клітин і більшої ймовірності ремісії є нижчий показник HbA1c, застосування меншої кількості препаратів, відсутність потреби в інсуліні або препаратах сульфонілсечовини, менша тривалість ЦД, молодший вік. Критерієм відсутності рецидивів діабету в майбутньому є наявність резерву β-клітин, здатних до функціональної реактивації. І навпаки, спричиняти рецидивування можуть похилий вік і повторне накопичення або ектопічна локалізація жирової тканини (останні чинники можуть бути частково опосередковані низьким рівнем фізичної активності).

ЧИ МОЖНА ДОСЯГТИ РЕМІСІЇ БЕЗ ЗНИЖЕННЯ ВАГИ?

Існує невелика кількість доказів того, що макронутрієнтний склад дієти впливає на контроль ваги або ремісію ЦД. Домінувальним чинником ремісії залишається зниження ваги, а інші чинники мають лише доповнювальний або модифікувальний вплив. У дослідженні PREDIMED було показано, що дотримання середземноморської дієти може запобігти розвитку ЦД 2-го типу без зниження маси тіла. Це може бути доцільним підходом у профілактиці рецидиву після ремісії.

Тимчасову ремісію може забезпечити інтенсивна інсулінотерапія, ймовірно, у зв'язку зі зменшенням ліпо- та глютокотоксичності, а також зниженням інтенсивності запалення та здатністю сприяти певній редиференціації β-клітин.

Препарати класу аргПП-1 забезпечують зниження маси тіла одночасно з покращенням функції β-клітин і контролю глюкози, але їхній ефект швидко зникає при скасуванні лікування.

ЧИ ЗДАТНА РЕМІСІЯ ЗМЕНШИТИ АСОЦІЙОВАНІ З ДІАБЕТОМ МІКРО- ТА МАКРОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ?

Основні ускладнення ЦД пов'язані з рівнем глікемії. Діагностичний поріг діабету спирається на показник HbA1c $>6,5\%$, отож логічно, що ремісія здатна знизити ризик ускладнень. Наявні дані підтримують гіпотезу, що ремісія зменшує або відтерміновує клінічні ускладнення ЦД 2-го типу.

У дослідженні DPP інтенсивна модифікація способу життя дала змогу зменшити вираженість кардіоваскулярних чинників ризику та частоту виникнення мікрovasкулярних ускладнень. Аналогічно модифікація способу життя в дослідженні Look AHEAD забезпечила зменшення ймовірності розвитку нефропатії, ретинопатії та нейропатії. Утім, у жодному з цих досліджень не було виявлено зменшення сумарної частоти серцево-судинних подій. Водночас під час post hoc-аналізу даних Look AHEAD з'ясувалося, що в осіб, яким удалося зменшити масу тіла на $>10\%$ протягом першого року дослідження, кількість кардіоваскулярних катастроф зменшилася на 21%, а в осіб, які досягли ремісії ЦД, – на 40%. Автори пояснюють цей сприятливий вплив зниження ваги, збільшенням умісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності та покращенням загальної фізичної форми.

За даними дослідження Swedish Obese Subjects, ремісія діабету після бариатричних хірургічних втручань протягом 18 років спостереження також асоціювалася зі зменшенням частоти макро- та мікрovasкулярних ускладнень (на 47% порівняно з особами, яким не проводилося хірургічне втручання).

Отже, досягнення ремісії ЦД дає змогу зменшити ризик довгострокових ускладнень. Ключовими передумовами такого зменшення виступають обсяг зниження ваги та стабільна підтримка досягнутого результату.

РЕМІСІЯ БЕЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЧИ АНАЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКІВ?

Рівня $HbA_{1c} < 6,5\%$ можна досягти та підтримувати за допомогою тривалого лікування, досягши певної свободи від хвороби, але не повного позбавлення від неї, з постійною залежністю від ліків. Тобто існує значна відмінність між контролем діабету та контролем глікемії.

Дотепер не встановлено, чи досягнення контролю глікемії, артеріального тиску та рівня ліпідів за допомогою фармакотерапії має ті самі переваги, що й контроль за допомогою способу життя. Нові протидіабетичні засоби (арГПП-1 та ІНЗКТГ-2) не лише сприяють зниженню маси тіла, а й забезпечують кардіо- й нефропротекцію та зменшують ризик смерті, не збільшуючи ймовірності гіпоглікемії, тому в пошуку відповіді на це запитання потрібно передусім дослідити зазначені групи препаратів.

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА Й ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ: УНІВЕРСАЛЬНОГО РІШЕННЯ НЕМАЄ

Лікування має бути персоналізованим і відповідати індивідуальним цілям пацієнта, які з плином

часу можуть змінюватися. Приймаючи рішення, варто зважати на вартість препаратів, якість життя та прогноз наслідків лікування.

Ожиріння та ЦД 2-го типу являють собою багатобактерні хвороби з багатьма фенотипами. Генетичне тестування може виявити осіб із рідкісним моногенним ЦД або MODY, які потребують специфічної фармакотерапії чи бariatричного хірургічного втручання.

Станом на сьогодні першим кроком персоналізованого підходу до лікування є виявлення підгрупи пацієнтів із ЦД 2-го типу, які метаболічно сприятливо відповідають на зниження ваги.

Перед тим як розпочинати лікування, потрібно провести детальне клінічне та біохімічне обстеження з метою оцінки індивідуальних ризиків кожного пацієнта, а також обговорити ці ризики з пацієнтом і його сім'єю. Важливе значення має відкрите чесне обговорення прогнозу.

ТРИВАЛА РЕМІСІЯ: ЩО ЗАЛИШИЛОСЯ ПОЗА УВАГОЮ?

Як уже було сказано, за останні роки розуміння ЦД значно змінилося, як змінилося й лікування цієї хвороби (рис.).

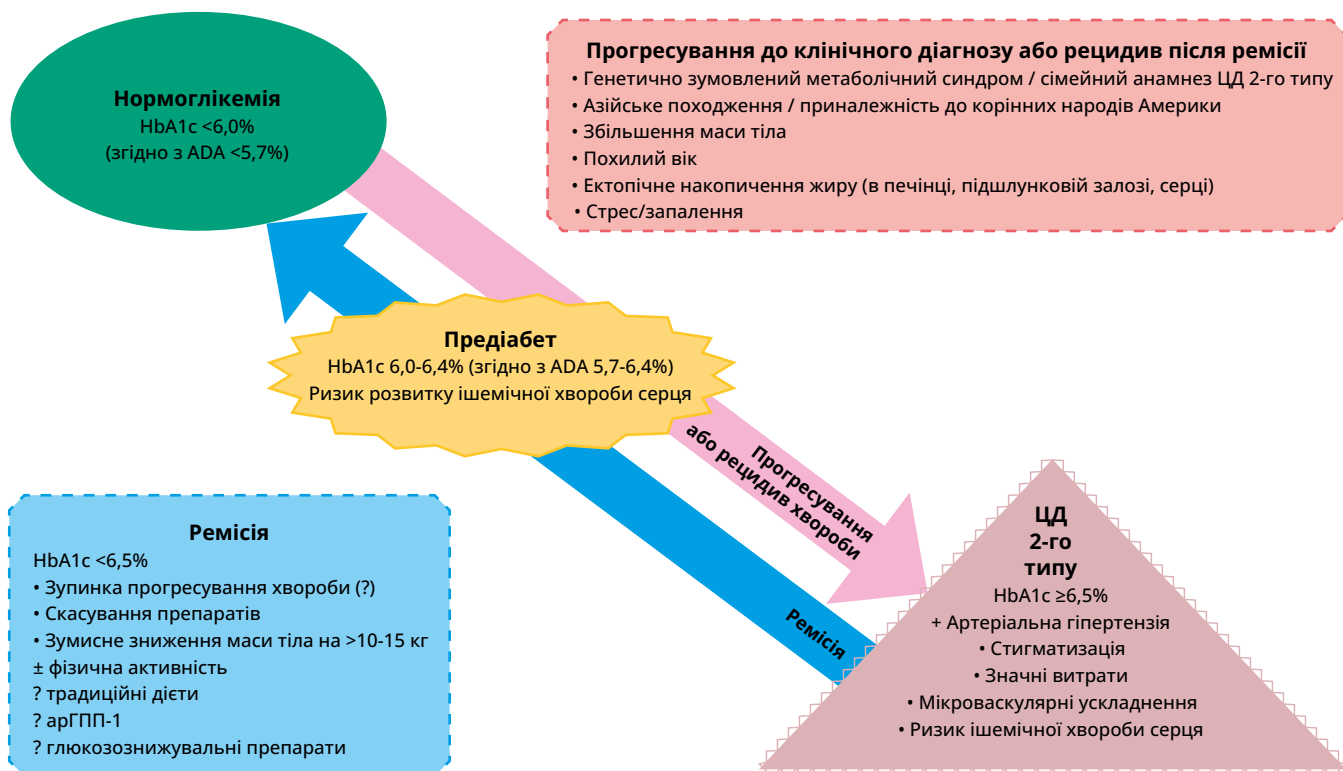


Рис. Схематичне представлення прогресування предіабету до ЦД 2-го типу

Примітка. ADA – Американська діабетологічна асоціація.

Лікарям потрібно бути обізнаними із сучасною доказовою базою й надавати пацієнтам своєчасне лікування та всебічну підтримку. Слід пам'ятати, що:

- ЦД 2-го типу є небезпечною хворобою;
- ця хвороба зумовлена дисфункцією β -клітин та ектопічним накопиченням жиру;
- стійке зниження маси тіла на >10 кг здатне забезпечити ремісію діабету щонайменше на 1-5 років;
- стійка ремісія може запобігти розвитку інвалідизувальних незворотних ускладнень ЦД.

Оскільки зниження маси тіла має ключове значення при ЦД 2-го типу, ефективна дієтотерапія та/або застосування аргПП-1 може мати більшу потужність, аніж інші види лікування. Відтермінування фармакотерапії, яка дає змогу легше або більш значуще знизити масу тіла, а в майбутньому – забезпечити контроль діабету та зменшити ризик ускладнень, є не просто недоречним, а й неетичним.

Загалом, хоча досягнення та підтримка зниження маси тіла в сучасному постіндустріальному

світі є надзвичайно складними, саме це може дати людству можливість подолати діабет.

ДОБРОБУТ ПАЦІЄНТА ЯК КЛЮЧОВИЙ МОМЕНТ У ЛІКУВАННІ

У пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігається знижена якість життя, котру ще більше погіршують додаткові ускладнення та коморбідні стани, а третина осіб із ЦД 2-го типу має зумовлений діабетом дистрес, пов'язаний зі складнощами самоконтролю хвороби та страхом ускладнень. Незадовільний глікемічний контроль асоціюється з вищими показниками діабетичного дистресу, а покращення показників глікемії, відповідно, зменшує дистрес і покращує якість життя.

Особи, які живуть із діабетом, потребують психосоціальної допомоги й акценту на загальному здоров'ї, високій якості життя та хорошему самопочутті. Саме це має виступати первинною ціллю всіх терапевтичних заходів.



Література

Rothberg A., Lean M., Laferrère B. Remission of type 2 diabetes: always more questions, but enough answers for action. *Diabetologia*. 2024. doi: 10.1007/s00125-023-06069-1.

ЛІКИ ТА ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БІОДОСТУПНІСТЬ L-ТИРОКСИНУ



Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Левотироксин (L-тироксин) є одним із найбільш призначуваних ліків у світі й основним засобом лікування гіпотиреозу [1, 2]. Він є синтетичним аналогом гормону щитоподібної залози тироксину та його лівообертальним оптичним ізомером. L-тироксин має цілу низку переваг завдяки зручності застосування, економічності тощо. Водночас відомо, що його біодоступність може змінюватися деякими іншими лікарськими засобами, а також продуктами харчування, що передбачає надання пацієнтам відповідних рекомендацій.

L-ТИРОКСИН І СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

Зазвичай L-тироксин рекомендують приймати в дозі 1,6-1,8 мкг/кг/день. Проте лікарські взаємодії можуть підвищувати рівень тиреотропного гормону (ТТГ), а також навіть знижувати рівні трийодтироніну й тироксину, незважаючи на підвищення дози L-тироксину >1,9 мкг/кг/день.

Ретроспективний популяційний аналіз у Великій Британії показав, що 58,9% пацієнтів, які отримували L-тироксин, одночасно приймали понад 1 препарат для лікування інших захворювань [3]. Найчастіше призначуваними супутніми препаратами були статини (17,6%), інгібітори протонної помпи – ІПП (13,6%) та добавки кальцію (6,8%). Подібний результат продемонструвало дослідження бази даних у Колумбії. Частка пацієнтів, які отримували декілька препаратів одночасно з L-тироксином, становила 68,5%, при цьому їхній спектр дещо відрізнявся від дослідження у Великій Британії (противиразкові препарати – 44%, гіпоглікемічні засоби – 17,4%, препарати заліза – 16,1%), що пояснюється відмінностями у спектрі захворювань і рецептурними вимогами [4].

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Було виявлено, що деякі ліки та продукти харчування перешкоджають засвоєнню L-тироксину. Зокрема, певні активні або допоміжні речовини можуть зв'язуватися з молекулами L-тироксину та пригнічувати їхній трансмембранний транспорт.

Як відомо, діагноз лікарської взаємодії залежить від комплексного збору анамнезу та проведення необхідних обстежень. Потрібно виключити структурні аномалії, як-от гастрит, целиакію та непереносимість лактози. Також корисними інструментами для встановлення факту лікарської взаємодії є тест зі скасуванням препарату (дослідження гормонів щитоподібної залози в сироватці крові до та після припинення прийому підозрюваної в небажаних взаємодіях речовини), тест на абсорбцію L-тироксину (після прийому певної дози L-тироксину натщесерце з речовиною, що підозрюється, або без неї; при цьому безперервно протягом 6 годин перевіряють рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові) [6].

Для того щоб допомогти клініцистам, пацієнтам і фармацевтичним компаніям уникнути взаємодії ліків або харчових продуктів з L-тироксином, було проведено систематичний огляд 107 статей, які містять результати 128 досліджень. Було узагальнено лікарські засоби, продукти харчування та напої, які змінюють біодоступність препаратів L-тироксину.

■ Додатки кальцію

Як показало популяційне дослідження у Великій Британії, добавки кальцію займають третє місце серед супутніх препаратів, які найчастіше призначають пацієнтам, що отримують L-тироксин [3]. Зокрема, 6,8% пацієнтів приймали разом з L-тироксином добавки кальцію для лікування остеопорозу. Було виявлено, що на тлі прийому карбонату й цитрату кальцію (але не ацетату кальцію) вільний тироксин

і загальний тироксин були значно знижені, а рівень ТТГ, навпаки, – підвищений [16, 18]. Експерименти *in vitro*, а також рандомізовані й обсерваційні дослідження підтвердили взаємодію L-тироксину та кальцію через комплексоутворення.

З іншого боку, лише невелика кількість пацієнтів із гіпотиреозом, які отримували лікування кальцієм, повідомили про підвищення рівня ТТГ, що має клінічне значення. Тому було обґрунтовано постулат, що більшість пацієнтів залишаються еутиреоїдними (вміст тиреоїдних гормонів підтримується на фізіологічному рівні) без додаткового медичного втручання. У деяких випадках для досягнення еутиреоїдного статусу достатньо підвищення дози L-тироксину. У разі значного підвищення рівня ТТГ або тяжкої мальабсорбції (втрати активної речовини, що надходить у травний тракт, через недостатність її всмоктування в тонкій кишці) рекомендується розділити дозування або припинити прийом препаратів, які перешкоджають його ефективності. Також дієвою може бути заміна препарату кальцію на інший представник того самого класу лікарських засобів [18].

Слід зазначити, що супутні захворювання шлунково-кишкового тракту можуть посилити мальабсорбцію, тому варто приділяти належну увагу ліквідації цих станів [24].

■ **Добавки заліза**

Ще одним поширеним препаратом, який перешкоджає засвоєнню L-тироксину, є сульфат заліза. Під час ретроспективного скринінгу приблизно 30 тисяч пацієнтів із гіпотиреозом 16,1% одночасно приймали L-тироксин і солі заліза [4]. При цьому спостерігалось суттєве підвищення рівнів ТТГ через утворення погано розчинного комплексу тироксину та заліза. Підвищений рівень ТТГ також спостерігався в іншому дослідженні у двох жінок, які отримували сульфат заліза через вагітність і анемію [26, 27].

Корекція порушення всмоктування заліза є подібною до такої при застосуванні добавок кальцію: розділення дозування та скасування препаратів заліза в більшості випадків можуть усунути порушення всмоктування.

■ **Основні антациди**

У 1992 році ізраїльські гастроентерологи повідомили про пацієнта з гіпотиреозом, який мав еутиреоїдний статус на довготривалій підтримувальній терапії L-тироксином у фіксованій дозі та в якого розвинувся стійкий підвищений рівень ТТГ у сироватці крові під час прийому антациду,

що містить алюмінію гідроксид. Рівень ТТГ впав із 36 до 4,63 мОд/л після розділення дозувань і далі зменшувався до 1,0 мД/л після припинення терапії антацидами.

В іншому дослідженні також повідомлялося про розвиток гіпотиреозу у двох пацієнтів, незважаючи на високі дози L-тироксину, після прийому магнію оксиду [37].

Отже, слід контролювати функцію щитоподібної залози пацієнтів, які отримують терапію L-тироксином, після початку одночасного лікування препаратами, що містять основні антациди.

■ **Сукральфат**

У декількох дослідженнях було продемонстровано небажану взаємодію цитопротектора сукральфату з L-тироксином. У 1992 році було вперше повідомлено про випадок мальабсорбції, спричиненої сукральфатом, а згодом у дослідженні *in vitro* було продемонстровано високу здатність сукральфату зв'язувати L-тироксин. Це знайшло підтвердження в дослідженні, під час якого спостерігалось зниження поглинання L-тироксину на 71,7% у здорових добровольців, які одночасно приймали сукральфат [41].

■ **Секвестранти жовчних кислот**

Холестирамін є поширеним секвестрантом жовчних кислот для лікування гіперхолестеринемії. Ще в 1969 році було повідомлено про випадок зниження базального рівня метаболізму у 18-річної дівчини з гіпотиреозом і гіперхолестеринемією, яка приймала холестирамін та L-тироксин [52]. Тест зі скасуванням препарату й експеримент зі зв'язуванням *in vitro* підтвердили взаємодію з холестираміном. Колесевелам був новішим препаратом, схваленим FDA. У тестах на абсорбцію L-тироксину, проведених ученими у здорових добровольців, виявлено зменшення площі тироксину під кривою (AUC) у групі колесевелама порівняно з прийомом лише L-тироксину [50]. Тест на зв'язування *in vitro* показав, що 67% L-тироксину зв'язується з колесевеламом у симульованому шлунковому соку [51].

■ **Препарати, котрі зумовлюють зміни в транспортних процесах слизової оболонки**

Попередні дослідження показали, що молекула L-тироксину транспортується трансмембранними білками (сімейство поліпептидів, які транспортують органічні аніони; поліпептид, що транспортує Na-таурохолат; транспортер амінокислот L-типу; транспортер монокарбоксилатів). Деякі препарати (ципрофлоксацин, рифампіцин) можуть змінювати

розподіл або експресію зазначених трансмембранних білків і таким чином впливати на поглинання L-тироксину [120-122].

■ **Ліки, що змінюють водневий показник (pH) шлунка**

Для розчинення таблетки є необхідним фізіологічний pH шлунка, який видаляє іон натрію та підвищує його розчинність. При цьому відомо, що підвищений pH через інфекцію *Helicobacter pylori* й автоімунний гастрит покращує наступне всмоктування [28, 32, 125]. Це явище пояснюється статусом іонізації при різному pH навколишнього середовища.

Натомість ІПП й антагоністи H_2 -рецепторів, які зменшують секрецію H^+ , можуть погіршити розчинення L-тироксину. Крім підлучення, ІПП також можуть погіршувати всмоктування шляхом збільшення жовчного кліренсу L-тироксину через індукцію УДФ-глюкуронозилтрансферази [32].

Зокрема, в пацієнтки, що отримувала L-тироксин через тиреоїдит Хашимото, рівень ТТГ піднявся вище референтного діапазону, коли вона почала застосовувати омепразол у дозі 40 мг/день. Усунути спричинене ІПП порушення всмоктування й, відповідно, позбавитися симптомів гіпотиреозу та знизити рівень ТТГ можна шляхом переходу на інші ІПП або антациди.

Щодо антагоністів H_2 -рецепторів, то за підозри на порушення всмоктування L-тироксину через циметидин корисним є також перехід на інші H_2 -антагоністи.

■ **Вітамін С**

Вітамін С може стимулювати секрецію шлункової кислоти. Передбачається підвищення ефективності L-тироксину через збільшення його розчинення в шлунку. За результатами 6-тижневого проспективного дослідження 28 пацієнтів із гіпотиреозом, початкові рівні ТТГ були значно знижені після прийому вітаміну С у дозі 1 г/день ($9,01 \pm 5,51$ проти $2,27 \pm 1,61$ МОд/л відповідно, $p < 0,0001$).

В іншому дослідженні пацієнти з гіпотиреозом і гастритом приймали 500 мг вітаміну С на день протягом 2 місяців. Середній рівень ТТГ знизився з 11,1 до 4,2 МОд/л після одночасного прийому вітаміну С та L-тироксину ($p = 0,0001$) [91]. Отже, вітамін С може бути багатообіцяльною терапією для тих, хто має мальабсорбцію L-тироксину через підвищений pH шлунка.

■ **Ліки, що змінюють катаболізм L-тироксину**

Одночасне застосування L-тироксину та протисудомного препарату карбамазепіну може

спричиняти стійкий гіпотиреоз, імовірно, через прискорення обміну тироксину до трийодтироніну через карбамазепін. Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні L-тироксину з представниками селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – флуоксетином і сертраліном.

■ **Інші лікарські засоби**

Були повідомлення про те, що низка ліків впливають на всмоктування L-тироксину шляхом прямого комплексоутворення, наприклад фосфатозв'язувальні речовини (севеламер і карбонат лантану, що використовуються для зниження високих рівнів фосфору в крові пацієнтів, які перебувають на діалізі через тяжку хворобу нирок) [49, 50]. Полістиролсульфонат натрію (катионообмінна смола) знижує концентрацію розчиненого тироксину на ~95% незалежно від pH.

Орлістат і симетикон також можуть погіршувати біодоступність L-тироксину шляхом інтралюмінального зв'язування [54, 55]. Крім того, деякі інші препарати з іншими механізмами перешкод, як-от піколінат хрому та ралоксифен, також можуть зв'язуватися з молекулами L-тироксину в кишковому тракті.

Підвищення рівня ТТГ зумовлюють мультикіназні інгібітори прогресивних онкологічних захворювань (сорафеніб, мотесаніб) унаслідок дейодування, а також пропранолол і аміодарон. Натомість метформін може значно знизити рівень ТТГ, але не впливає на вільний трийодтиронін і рівні тироксину [132].

Для усунення небажаної взаємодії доцільно припинити застосування інтерферувальних препаратів або розділити час дозування.

Підвищення рівня ТТГ також спостерігалось в 483 пацієнтів, які отримували L-тироксин та естроген [3]. Для того щоб усунути порушення біодоступності, необхідні скасування препаратів і корекція дози L-тироксину.

І навпаки, в низці рандомізованих та інших досліджень не було виявлено впливу на біодоступність L-тироксину таких препаратів, як езетиміб, алендронат і глюкокортикоїди [3, 35, 47-49, 62].

ЇЖА ТА НАПОЇ

Загальновідомо, що таблетки L-тироксину потрібно приймати натщесерце рано вранці, за 30-60 хвилин до сніданку. Такий інтервал забезпечує адекватне розчинення L-тироксину в шлунку й уникнення хелатування їжі [92, 93].

ВИСНОВКИ

Ретроспективне когортне дослідження виявило підвищені рівні ТТГ у групи осіб, що дотримувалися дієти на основі сої порівняно з групою дієти без сої ($p=0,02$) [102]. Прикметно, що як соєве молоко, так і молочні суміші на основі сої можуть порушувати біодоступність L-тироксину в немовлят із вродженим гіпотиреозом [104]. Загалом тривалий прийом соєвих добавок був пов'язаний із вищим ризиком дисфункції щитоподібної залози [135].

Крім того, мальабсорбцію L-тироксину можуть провокувати дієти, багаті на клітковину, білки та вуглеводи [106].

Напої також можуть спричиняти мальабсорбцію L-тироксину, зокрема кава й молоко зменшують його поглинання на ~32 та ~10% відповідно [97, 98]. Негативно відбиваються на засвоєнні L-тироксину деякі соки, зокрема грейпфрутовий і сік папайї [95, 108].

Стандартна терапія мальабсорбції L-тироксину, що була зумовлена продуктами харчування, полягає в навчанні пацієнтів і відокремленні прийому їжі.

Чимало лікарських засобів і продуктів харчування можуть погіршити біодоступність L-тироксину. Лікарські взаємодії було виявлено для препаратів кальцію та заліза, ІПП, секвестрантів жовчних кислот, основних антацидів, статевих гормонів, протисудомних засобів тощо.

Запропоновані механізми лікарських взаємодій включають пряме комплексоутворення, підлучення, зміну рівнів тироксиназв'язувального глобуліну в сироватці крові та прискорення катаболізму L-тироксину через дейодування. Оскільки одночасний прийом їжі чи певних ліків може зумовлювати безпосереднє зв'язування з L-тироксином або погіршувати його розчинність, зазвичай потрібна перерва в застосуванні від 30 хвилин до 2 годин.

Загалом корегування дози, відокремлення введення та припинення прийому речовин, що знижують біодоступність L-тироксину, можуть усунути небажану взаємодію та сприяти належній ефективності терапії.



Література

Liu H., et al. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2023; 19: 503-523. doi: 10.2147/TCRM.S414460.

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є ключовою вазоактивною системою в регуляції артеріального тиску та функцій серця, судин і нирок. Із хронічною гіперактивацією РААС асоціюються застійна серцева недостатність, системна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, тому РААС розглядають як важливу терапевтичну мішень (Jia et al., 2018) і наріжний камінь лікування хвороб, асоційованих із жорсткістю артерій (Laurent et al., 2021). Усі блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II й антагоністи альдостерону) зменшують жорсткість артерій (Li et al., 2020; Mahmud and Feely, 2002, 2004; Shahin et al., 2012). Пригнічення РААС сприяє зменшенню запалення, фіброзу, окисного стресу та судинного ремоделювання завдяки вивільненню оксиду азоту (NO), простагліцину, брадікініну та гіперполяризовувальних факторів ендотеліального походження (Pacurari et al., 2014), сповільнюючи судинне старіння.

Запропоновано й нові фармакотерапевтичні стратегії впливу на РААС (Oparyl and Schmieder, 2015). Зокрема, було виявлено рецептор прореніну, який зв'язується з молекулою – попередником реніну (прореніном) і сприяє утворенню ангіотензину II у тканинах кардіоваскулярної системи (Nguyen et al., 2002; Simons et al., 2020). Активація цього рецептора призводить до проліферації гладком'язових клітин судин, ендотеліальної дисфункції, неоваскуляризації та розвитку судинних патологій (Ramkumar et al., 2021), тому рецептор прореніну вважають потенційною мішенню нових препаратів для лікування хвороб, асоційованих із судинним старінням (Xu et al., 2022). Іншими мішенями впливу є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (Chamsi-Pasha et al., 2014; Wang et al., 2012) та різні ізоформи ангіотензину (1-7). Останні знижують артеріальний тиск, протидіють гіпертрофії різних відділів серця, фіброзу й атеросклерозу (Medina and Arnold, 2019).

КЛІТИННЕ СТАРІННЯ

Клітинне старіння включає три основні види: індуковане онкогенами, індуковане стресом і реплікативне (Regulski, 2017). Накопичення постарілих клітин призводить до дисфункції відповідної тканини (Katzir et al., 2021). Основною ознакою постарілих клітин є зупинка клітинного циклу та продукція прозапальних цитокінів, факторів росту та протеаз, що має назву асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (Kumari and Jat, 2021). Незважаючи на зупинку росту, постарілі клітини не підлягають апоптозу й залишаються метаболічно активними (Csekes and Rackova, 2021). Для виявлення старіння клітин застосовують аналіз активності SA- β -галактозидази та визначення асоційованих зі старінням вогнищ гетерохроматину, ламіну-B1, преламіну A (прогерину) та молекул асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (Munoz-Espin and Serrano, 2014). Однак жоден із цих маркерів не є універсальним або специфічним для клітинного старіння, тому бажано застосовувати визначення трьох і більше маркерів (Inci et al., 2022).

За результатами експериментів на мишах, клітинне старіння й асоційований зі старінням секреторний фенотип спричиняють збільшення жорсткості аорти й ендотеліальну дисфункцію (Clayton et al., 2023). В осіб похилого віку також описано дефекти функції ендотелію на тлі підвищеної експресії маркерів старіння (Rossman et al., 2017). У постарілих ендотеліальних клітинах спостерігається зменшення експресії й активності NO-синтази, що призводить до зниження біодоступності NO (Hayashi et al., 2008), а в гладком'язових клітинах судин до кальцифікації та запалення (Lin et al., 2023). Зокрема, накопичення постарілих клітин призводить до асоційованих із віком хвороб, включаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ) (Bozaykut, 2019). У зв'язку з цим багатообіцяльним підходом до лікування таких хвороб є лікування, спрямоване на постарілі клітини, – сенотерапія. Сенотерапевтичні препарати переважно поділяються на дві групи: сенолітики, які селективно елімінують

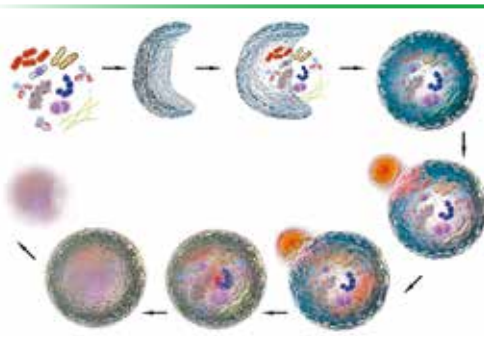
постарілі клітини, індукуючи їхню смерть, і сеноморфи, які протидіють несприятливій дії асоційованого зі старінням секреторного фенотипу, не впливаючи на загальну кількість постарілих клітин (Kim and Kim, 2019).

Постарілі клітини зазвичай резистентні до клітинної смерті завдяки потужній експресії білків, що сприяють виживанню, але деякі речовини (інгібітори родини білків BCL-2, p53-зв'язувальні інгібітори, інгібітори кіназ) і природні сполуки здатні знищувати постарілі клітини (Niedernhofer and Robbins, 2018). Доклінічні дослідження показали, що речовина під назвою ABT737, яка належить до інгібіторів родини білків BCL-2, стимулює апоптоз, демонструючи сенолітичний потенціал (Ovadya and Krizhanovsky, 2018). Біодоступний при оральному прийомі аналог ABT737 – експериментальний препарат навітоклакс – здатен усувати постарілі клітини при атеросклерозі (van Deursen, 2019) та сповільнювати кардіоваскулярне старіння, зменшуючи жорсткість аорти й покращуючи ендотеліальну функцію (продemonстровано в експерименті на старих мишах) (Clayton et al., 2023). У зв'язку з цим навітоклакс може мати потенціал для лікування асоційованих із віком ССЗ (Childs et al., 2016). Хоча клінічні дослідження щодо

сенолітичного застосування навітоклаксу відсутні, ефективність і безпеку цього препарату було продемонстровано в пацієнтів з онкологічними хворобами (Cleary et al., 2014; Harrison et al., 2022). Іще однією можливістю сенолітичної терапії є поєднання інгібітора тирозинкінази дасатинібу з природним флавоноїдом кверцетином. Ця комбінація зменшує кількість постарілих клітин, знижує вазомоторну дисфункцію та кальцифікацію аорти (Roos et al., 2016), а також покращує функцію серця, подовжує тривалість життя в задовільному стані здоров'я та зменшує вміст маркерів старіння в старих мишей (Zhu et al., 2015). Клінічне дослідження комбінації дасатинібу та кверцетину (NCT02874989) продемонструвало її сприятливий вплив на загальну слабкість і фізичні функції пацієнтів з ідіопатичним легеним фіброзом (Justice et al., 2019). Наразі тривають дослідження цієї та схожих комбінацій у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, діабетичною хворобою нирок, остеoarтритом і COVID-19 (Chaib et al., 2022).

Сеноморфи уособлюють собою іншу стратегію боротьби з постарілими клітинами – модуляцію їхнього секреторного фенотипу (Fuhrmann-Stroisnigg et al., 2017). Показано, що симвастатин, який широко використовується для зниження вмісту

холестерину, впливає на асоційований зі старінням секреторний фенотип у постарілих фібробластах (Liu et al., 2015). Потенційним сеноморфом є також рапаміцин – інгібітор мішені рапаміцину ссавців, для котрого продемонстровано здатність збільшувати тривалість життя в мишей (Harrison et al., 2009). Рапаміцин також зменшує шкідливий вплив окисного стресу на скоротливість судин, частково завдяки збереженню функціональної здатності стовбурових клітин і реалізації протизапальних ефектів (Gao et al., 2011). Пригнічувати запалення стінки артерій і запобігати підвищенню їхньої жорсткості здатен активатор SIRT1 – ресвератрол (дані отримано в експерименті на приматах) (Mattison et al., 2014). Іншими потенційними сеноморфами є відмінні від рапаміцину інгібітори мішені рапаміцину ссавців (Liu et al., 2015), антиоксиданти (Si and Liu, 2014), активатори сиртуїну (Hubbard and Sinclair, 2014), протизапальні засоби (Soto-Gamez and Demaria, 2017), активатори автофагії (Nakamura and Yoshimori, 2018) й активатори протеасом (Kim and Kim, 2019).



Станом на сьогодні клінічні дослідження сенотерапевтичних засобів для протидії ССЗ та судинному старінню відсутні. Проблемою є неможливість застосовувати в кардіології препарати з вираженими по-

бічними ефектами, що робить застосування деяких сенолітиків неможливим. Окрім того, залишаються невирішеними питання щодо механізму дії та довгострокових ефектів сенолітичних препаратів. Утім, і сенолітична, і сеноморфна терапія є багатообіцяльними методами профілактики та лікування пов'язаної з віком судинної дисфункції, які потребують подальших досліджень.

МАКРОАВТОФАГІЯ

Макроавтофагія являє собою складний внутрішньоклітинний процес, який передбачає доставку складників клітини до лізосом та їх руйнування. Макроавтофагія на певному рівні відбувається в більшості тканин, забезпечуючи постійне оновлення компонентів клітини, проте стресові сигнали (нестача нутрієнтів, окисне ушкодження) сприяють посиленню цих процесів із метою отримання додаткової енергії для підтримки життєздатності клітини в несприятливих умовах. Системна чи тканинспецифічна делеція асоційованих з автофагією генів може спричиняти тяжкі вади або навіть смерть, що підтверджує гіпотезу про важливість автофагії для підтримки здоров'я. Існує теорія, що порушення

регуляції автофагії є одним із патогенетичних механізмів судинного старіння й асоційованих із ним патологічних станів (Nussenzweig et al., 2015). Доклінічні дані свідчать, що модифікація способу життя та зміни харчування реалізують свій сприятливий ефект завдяки нормалізації процесів макроавтофагії. На жаль, із віком автофагічна активність знижується у зв'язку з порушенням функції лізосом і зниженням експресії деяких ключових для автофагії генів. У результаті цього відбувається накопичення ушкоджених макромолекул та органел, спричиняючи судинне старіння. Для з'ясування впливу дефектів макроавтофагії на стан судин було створено лінії лабораторних мишей із делеціями генів автофагії (*Atg5*, *Atg7*). Дефектна автофагія в гладком'язових клітинах судин, ізольованих від таких тварин, запускає передчасне старіння (Grootaert et al., 2015). Гладком'язовим клітинам судин із дефектами автофагії притаманні також порушення потенціалу міграції, активація компонентів інфламасом і посилений синтез колагену.

Нещодавні докази свідчать, що автофагія також бере участь у контролі скоротливої функції м'язів і гомеостазу Ca^{2+} (De Munck et al., 2020, 2022; Michiels et al., 2015), а дефекти автофагії асоціюються з підвищеною жорсткістю артерій (De Munck et al., 2022). Імовірно, останнє зумовлене пасивним ремоделюванням стінки аорти. Загалом дефекти автофагії асоціюються із судинними захворюваннями (Mameli et al., 2022). Розлади процесів автофагії в ендотеліальних клітинах порушують утворення NO (Bharath et al., 2014), необхідного для належної вазодилатації, та підвищують проникність ендотеліального бар'єра (Patella et al., 2016).

Низці несприятливих ефектів, асоційованих зі старінням артерій, можна запобігти завдяки підсиленню автофагії за допомогою певних препаратів. Наприклад, в експерименті на мишах застосування трегалози, здатної підсилювати автофагію, покращує опосередковану NO ендотеліальну вазодилатацію шляхом зниження окисного стресу та нормалізує експресію прозапальних цитокінів (LaRocca et al., 2012). Аналогічно в експерименті на гіпертензивних щурах застосування трегалози покращує функцію судин і зменшує жорсткість артерій (McCarthy et al., 2019). Багатообіцяльним нутрицевтиком для протидії старінню артерій може бути спермідин – природний поліамін, який стимулює автофагію шляхом пригнічення ацетилтрансфераз (Pietrocola et al., 2015). Біодобавки спермідину зменшують жорсткість артерій, відновлюють

опосередковану NO вазодилатацію та зменшують уміст маркерів окисного стресу в старих мишей (LaRocca et al., 2013). Показано, що деякі засоби та речовини природного походження (великолистий жовтий чай, куркумін, кофеїн і ресвератрол) здатні індукувати автофагію в клітинах судин і протидіяти їх старінню. Водночас імовірно, що ці засоби можуть мати й інші клітинні мішені, крім індукції автофагії.

На сайті ClinicalTrials.gov зареєстровано >200 клінічних досліджень на тему автофагії. Значна частка цих досліджень стосується лізосомотропних засобів на кшталт гідроксихлорохіну, які пригнічують автофагію при онкологічних захворюваннях, але інші випробування покликані вивчити індукцію автофагії при багатьох різних станах за допомогою таких засобів, як трегалоза, спермідин чи метформін. Індукція автофагії може революціонізувати лікування багатьох хвороб, однак однозначна валідація цього терапевтичного методу є дуже складною, оскільки надійних селективних засобів, здатних індукувати автофагію *in vivo*, поки що не виявлено. Рапаміцин і його похідні є найвідомішими індукторами автофагії, але ці засоби не були створені з цією метою й, відповідно, не є специфічними. Хоча харчові добавки рапаміцину забезпечують регрес вікової судинної дисфункції й окисного стресу в мишей (Lesniewski et al., 2017), хронічне застосування інгібіторів молекулярної мішені рапаміцину призводить до побічних ефектів: пригнічення трансляції білків і росту та проліферації клітин. Окрім специфічності, перед упровадженням індукторів автофагії в клінічну практику потрібно вирішити ще деякі питання. Зокрема, враховуючи хронічну природу старіння артерій, ці засоби буде доцільно призначати на тривалий період часу, але про ефективність довгострокової медикаментозної індукції автофагії наразі відомо дуже мало. Натомість продовжує збільшуватися доказова база того, що періодична інтермітивна індукція автофагії порівняно з її постійним підсиленням є ефективнішою й доцільнішою в сприянні здоровому старінню та довголіттю (Ulgherait et al., 2021). Наприклад, доказом цього є те, що тривале призначення індуктора автофагії еверолімусу мишам спричиняє розвиток толерантності до нього й, відповідно, зменшення автофагії (Kurdi et al., 2016). Отже, періодична стимуляція автофагії може подолати толерантність і допомогти уникнути потенційного ризику виснаження автофагічно-лізосомальних процесів чи асоційованої з автофагією надмірної смерті клітин.

Література

Roth L., Dogan S., Tuna B.G., Aranyi T., Benitez S., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Res. Rev.* 2023 Dec; 92: 102122. doi: 10.1016/j.arr.2023.102122. Epub 2023 Nov 11.

СТЕАТОЗНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНА З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ: ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ



Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Печінка – динамічний ендокринний орган – активно взаємодіє з іншими органами й системами та включається в низку метаболічних, ендокринних і гормональних сигнальних шляхів (Nobili V. et al., 2013). Печінка є

найбільшою травною залозою людини та провідним центром метаболізму, який підтримує життєдіяльність людини, регулюючи обмін білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і гормонів, а також секретуючи/екскретуючи жовч і розщеплюючи токсини. Однак у зв'язку з несприятливими змінами довкілля та способу життя населення планети кількість хвороб печінки продовжує зростати рік у рік. Чинниками, які спричиняють гепатологічні захворювання, є вплив хімікатів і ліків, вірусні інфекції, зловживання алкоголем, неправильне харчування, порушення кислотно-лужного балансу травного тракту тощо. Станом на сьогодні хвороби печінки вірусного, медикаментозного, метаболічного й алкогольного ґенезу є однією з найпоширеніших груп захворювань у всьому світі (Wang C. et al., 2021).

У практиці сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів та ендокринологів надзвичайно часто трапляється стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (СХПМД). Цю назву, яка замінила термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), було офіційно затверджено у 2023 р. Оскільки дані досліджень продемонстрували високу конкордантність структурних ознак СХПМД і НАЖХП, які включають стеатоз, балонну дистрофію, лобулярне запалення та, на пізніх стадіях, фіброзно-циротичні зміни (Pan Q. et al., 2023), у цьому огляді вживатиметься лише новий термін – СХПМД, хоча деякі з авторів цитованих джерел послуговувалися поняттям НАЖХП.

СХПМД включає цілий спектр нозологій від стеатозу до стеатогепатиту, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (Chalasani N. et al., 2012). Очікується, що до 2030 р. СХПМД уразить майже $\frac{1}{3}$ загальної популяції світу (Estes C. et al., 2018). Патогенез СХПМД у наш час розглядається крізь призму теорії «множинних ударів» (multiple hit theory), яка ґрунтується на синергетичній ролі генетичних та епігенетичних чинників, включаючи інсулінорезистентність, окисний стрес, дисбіоз кишківника тощо (Marchisello S. et al., 2019). Стан печінки й наявність СХПМД вважають своєрідним «барометром метаболічного здоров'я», що підкреслює важливість контролю за станом печінки,

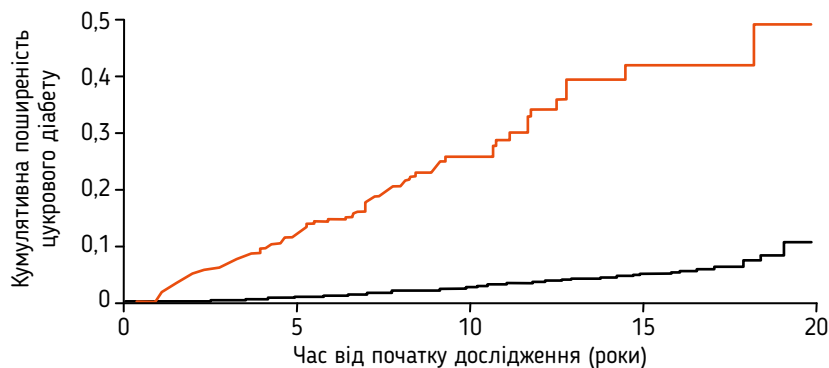


Рис. 1. Кумулятивна поширеність цукрового діабету на тлі СХПМД (червона лінія) та за її відсутності (чорна лінія)

метаболічними розладами й асоційованою з ними ендокринною дисфункцією (Tutunchi H. et al., 2020; Nobili V. et al., 2013). Зв'язок СХПМД з різними ендокринними хворобами ретельно вивчався та продовжує вивчатися, і станом на сьогодні відомо, що ендокринопатії є чинниками ризику виникнення, прогресування й тяжкого перебігу СХПМД (Hazlehurst J.M., Tomlinson J.W., 2013). Експериментальні та клінічні дослідження однозначно підтвердили зв'язок СХПМД із синдромом полікістозних яєчників, гіпопітуїтаризмом, дефіцитом гормону росту, гіпогонадізмом та іншими ендокринними патологіями (Arefhosseini S. et al., 2022). СХПМД також тісно асоціюється з розвитком цукрового діабету 2-го типу (рис. 1) (Park S.H. et al., 2023).

Вагомою причиною стеатозу печінки, тісно пов'язаною з інсулінорезистентністю, є ожиріння. Проте дедалі більше досліджень демонструють, що жирова тканина має низку фізіологічних функцій, тому не варто припускати, що підвищена маса тіла й надмірне накопичення жиру свідчать про незадовільний стан здоров'я. Запропоновано виділяти фенотипи метаболічно здорових і метаболічно нездорових осіб з ожирінням (Gambarin-Gelwan M. et al., 2007; Vassilatou E. et al., 2014). Точніше оцінити роль жирової тканини в патофізіологічних процесах і ризик розвитку метаболічних захворювань дає змогу ступінь вісцерального ожиріння. Для оцінки останнього запропоновано використовувати індекс вісцерального ожиріння – IBO (Lonardo A. et al., 2019), який розраховується на основі обводу талії, індексу маси тіла, вмісту тригліцеридів і ліпопротеїнів високої щільності. IBO тісно пов'язаний із поширеністю та перебігом метаболічно-асоційованих хвороб. Зокрема, 4-річне проспективне когортне дослідження виявило, що IBO є незалежним чинником ризику розвитку СХПМД (Shengir M. et al., 2021). Іще одним цікавим індексом є добуток ліпідного накопичення (ДЛН), для розрахунку якого потрібно знати лише обвід талії та вміст тригліцеридів

(Targher G. et al., 2016). Показано, що ДЛН тісно пов'язаний із поширеністю й тяжкістю СХПМД (Kelley C.E. et al., 2014). Відомим сурогатним маркером для оцінки інсулінорезистентності – чи не найважливішого чинника патогенезу метаболічно-асоційованих хвороб – є тригліцеридно-глюкозний індекс (ТГІ), який асоціюється з кардіоваскулярними хворобами, цукровим діабетом і діабетичною нефропатією (Brown A.J. et al., 2005; Ramezani-Binabaj M. et al., 2014; Rocha A. et al., 2017). ТГІ дає змогу визначати осіб із високим ризиком СХПМД й оцінювати прогресування фіброзу печінки (Jones H. et al., 2012; Wu J. et al., 2018).

Для покращення стану пацієнтів із СХПМД, яка часто є коморбідним станом ендокринологічних і кардіологічних захворювань, доцільно застосовувати препарати метаболічного та гепатопротекторного спрямування, здатні зменшувати вираженість запалення, підвищувати чутливість до інсуліну, включатися в каскади біохімічних реакцій. Добре вивченими молекулами цього класу є аргінін, бетаїн та L-карнітин.

Зокрема, показано, що бетаїн покращує перебіг СХПМД і зменшує асоційовану з нею печінкову інсулінорезистентність, забезпечуючи гепатопротекцію. Бетаїн є сполукою природного походження, що трапляється в продуктах харчування та синтезується *in vivo* з холіну. В умовах живого організму бетаїн виступає донором метильних груп у процесі перетворення гомоцистеїну на метіонін, а також діє як осмоліт (Kathirvel E. et al., 2010). Функції бетаїну в печінці є надзвичайно багатогранними (рис. 2) (Arumugam M.K. et al., 2021).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням застосування дієтичної добавки бетаїну забезпечувало достовірне зниження вмісту інсуліну та тенденцію до зниження рівня глюкози натще. Водночас було зафіксовано зниження рівня загального холестерину (Grizales A.M. et al., 2018).

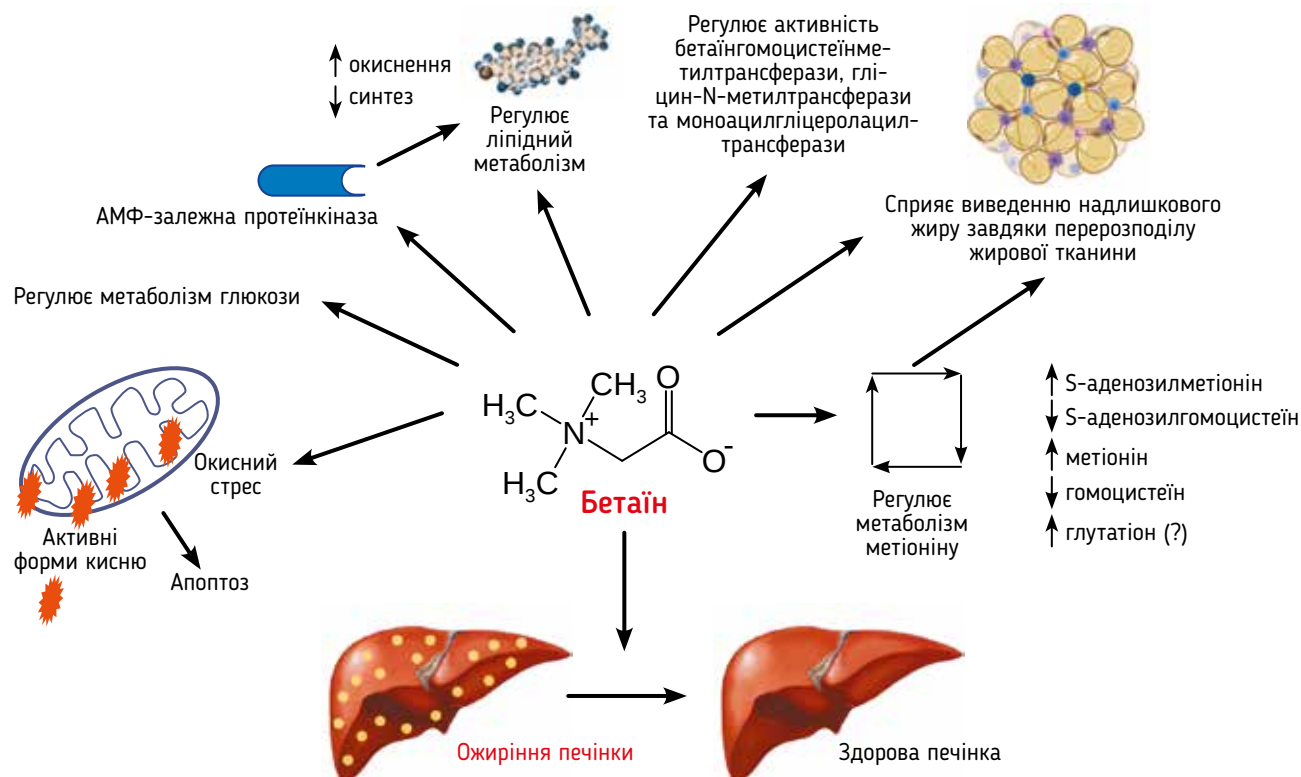


Рис. 2. Функції бетаїну в печінці

У дослідженні М. Abdelmalek і співавт. (2009) було встановлено, що застосування добавок бетаїну протягом 12 місяців знижує вираженість стеатозу печінки (підтверджено даними біопсії). Експериментальне дослідження, проведене Е. Kathirvel і співавт. (2010), продемонструвало, що високожирова дієта сприяє зниженню концентрації бетаїну в тканинах печінки на 50% і водночас наростанню вмісту токсичного гомоцистеїну. Введення в раціон експериментальних тварин добавок бетаїну сприяло нормалізації рівнів гомоцистеїну й аланінамінотрансферази, зменшенню накопичення жиру в печінці, зниженню загального холестерину, тригліцеридів і глюкози натще. Автори дійшли висновку, що бетаїн забезпечує регрес стеатозу печінки та печінкової інсулінорезистентності, індукованих високожировою дієтою. Результати було підтверджено й за допомогою аналізів *in vitro*: інкубація з бетаїном зменшувала інтенсивність ліпогенезу *de novo*.

Своєю чергою, L-аргінін являє собою умовно незамінну амінокислоту, яка бере участь у низці метаболічних процесів. У біологічних тканинах L-аргінін виступає джерелом оксиду азоту (NO), протидіє окисному стресу (Gupta V. et al., 2005), регулює окисно-відновний стан клітин (Ranjbar K. et al., 2015), підсилює імунітет і запобігає гіперхолестеринемії (рис. 3) (Szlas A. et al., 2022; Liang M. et al., 2018). Терапевтичні властивості L-аргініну були підтверджені за цілого спектра гострих і хронічних

хвороб, включаючи криз серпоподібноклітинної анемії, легеневу гіпертензію, ішемічну хворобу серця тощо (Sharma V. et al., 2019). Продовжує зростати доказова база здатності L-аргініну нормалізувати метаболізм при ожирінні, регулювати артеріальний тиск і зменшувати вираженість симптомів цукрового діабету 2-го типу (Szlas A. et al., 2022).

L-аргінін бере участь у детоксикації печінки та може застосовуватися за різноманітних уражень цього органу. Показано, що при токсичному гепатиті застосування L-аргініну зменшувало ступінь некрозу та запалення в печінці, знижувало інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і відновлювало антиоксидантний статус печінки (Saad E.A., 2012). Експериментальне дослідження А.А. Sedik і співавт. (2023) виявило, що застосування L-аргініну в щурів з індукованою тіоацетамідом печінковою енцефалопатією сприяло нормалізації рівня аміаку в сироватці крові та тканинах мозку, відновленню фізіологічних рівнів аланін- і аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, а також нормалізації локомоторної активності, відновленню попередніх рухових здатностей та усуненню порушень пам'яті, що виникли на тлі енцефалопатії. За даними гістопатологічного дослідження, застосування L-аргініну сприяло ослабленню реактивності ядерного фактора еритроїд-асоційованого фактора-2 (Nrf2), таким чином протидіючи апоптозу. Подібні результати отримали

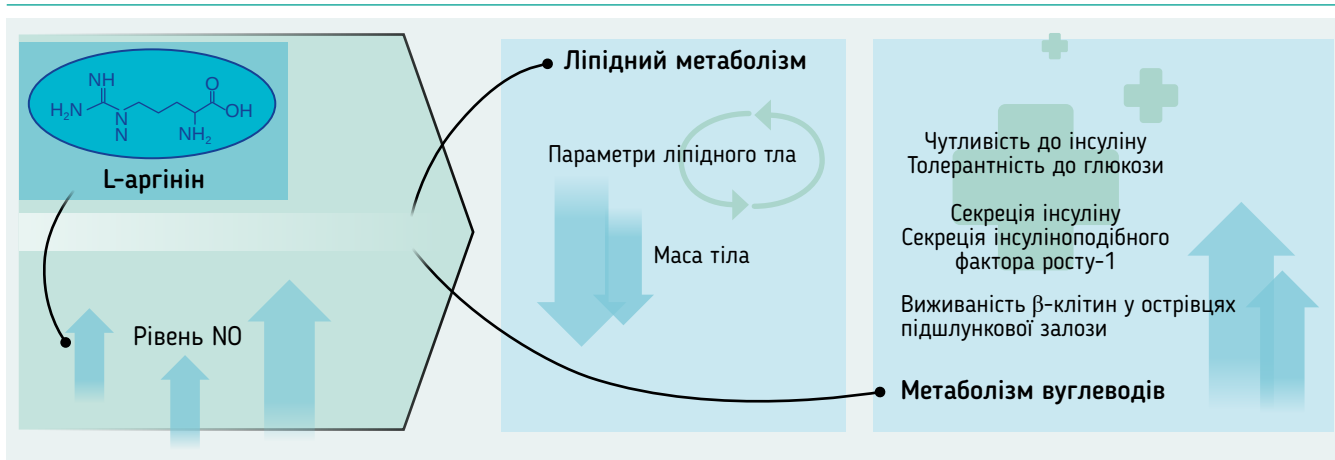


Рис. 3. Сприятливі ефекти L-аргініну стосовно ліпідного та вуглеводного метаболізму (Szlas A. et al., 2022)

й S. Al-Dalaen і співавт. (2016), які дійшли висновку, що в разі ушкодження печінки гепатотоксичними речовинами L-аргінін має не лише протекторний, а й лікувальний ефект. Слід зауважити, що покращення на тлі застосування L-аргініну мають не лише біохімічний, а й структурний характер: усувають дегенеративні зміни та нормалізують архітектуру тканин печінки (Sharma V. et al., 2019).

L-карнітин є водорозчинною амінокислотою, яка виконує в організмі людини низку важливих функцій, зокрема зменшує окисний стрес, покращує роботу мітохондрій, протидіє інсулінорезистентності (Li N., Zhao H. et al., 2021). L-карнітин синтезується в печінці та нирках, а також надходить в організм із харчовими продуктами й біодобавками. Ця речовина бере участь у транспорті довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій, а також виступає кофактором β-окиснення жирних кислот. У зв'язку з останнім ефектом L-карнітин доцільно застосовувати при СХПМД (Liu A. et al., 2023). L-карнітин сприяє зменшенню внутрішньоклітинної концентрації вільних жирних кислот і тригліцеридів у гепатоцитах, запобігаючи ліпотоксичності. Ці ефекти можуть забезпечувати покращення не лише при СХПМД і стеатогепатиті,

а й за фіброзу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (Li N., Zhao H. et al., 2021). Метааналіз M. Abolfathi та співавт. (2020) продемонстрував, що застосування L-карнітину пацієнтами із СХПМД забезпечує зниження рівнів тригліцеридів, аланін-і аспартатамінотрансферази, а також індексу інсулінорезистентності HOMA.

L-Бетаргін (ТОВ «Ворвартс Фарма») являє собою дієтичну добавку до основного раціону харчування, котра виступає додатковим джерелом аргініну бетаїну та карнітину. 10 мл розчину L-Бетаргіну (1 стік) містить 1 г аргініну цитрату, 1 г бетаїну та 300 мг L-карнітину.

L-Бетаргін сприяє нормалізації функціонального стану гепатобіліарної системи, поліпшенню функції серцево-судинної системи, виведенню токсичних речовин з організму й підтримці нормального кровообігу та процесів мікроциркуляції в печінці, зменшенню гіпоксії печінки, усуненню проявів токсикозу вагітних, покращує репродуктивні функції чоловіків і жінок під час планування вагітності, нормалізує рівень гомоцистеїну. Застосування цієї діабетичної добавки потенційно здатне покращити обмін речовин у печінці, таким чином запобігаючи розвитку чи прогресуванню СХПМД.



Олеся Вадимівна ЗІНИЧ, доктор медичних наук, керівниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»



Наталія Миколаївна КУШНАРЬОВА, кандидат медичних наук, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

СТРАТЕГІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ БАЗАЛЬНОГО ІНСУЛІНУ Й АРГПП-1: РОЗДУМИ ЩОДО ПРИЙНЯТТЯ РІШЕННЯ

У світлі зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) наукове співтовариство зосереджує свою увагу на розвитку інтегрованих моделей управління захворюванням, які враховують широкий спектр впливу екологічних, генетичних, епігенетичних, біохімічних і соціально-економічних факторів (Davies, 2018). Сучасні рекомендації щодо лікування ЦД вже не спираються на колишню традиційну глюкозоцентричну модель на користь багатофакторного підходу, що, своєю чергою, відкриває ширші можливості для індивідуалізації лікування, спрямованого, зокрема, на мінімізацію виникнення гіпоглікемії, контроль серцево-судинних факторів ризику та маси тіла (Gaede, 2008; Hunt, 2017). Отже, стратегія застосування комбінованої терапії ЦД 2-го типу не лише чинитиме вплив на безпосередні патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювання, але й виявлятиме додаткові плейотропні ефекти (Perry, 2020; Doyle-Delgado, 2020).



Останніми роками в настановах Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD) особлива увага приділяється важливості вчасного й ефективного застосування ін'єкційної терапії препаратами групи антагоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та/або базальним інсуліном у пацієнтів, які недостатньо контрольовані одним або декількома пероральними цукрознижувальними засобами – ПЦЗ (Perry, 2020; ADA, 2022). Проте інформації щодо чіткого алгоритму застосування фіксованих комбінацій цих препаратів як засобів першої лінії ін'єкційної терапії в настановах

не міститься. Деякі дослідники зазначають, що в пацієнтів із рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) >9% або на 2% вище їхнього індивідуального цільового рівня чи в разі різниці між рівнем глікемії натще та постпрандіальною >3,0 ммоль/л доцільно як засіб першої лінії після пероральної терапії розглянути призначення фіксованої комбінації, на противагу застосуванню базального інсуліну (Suastika, 2022).

Доведено, що базальні інсуліни забезпечують переважно контроль рівня глюкози натще, однак мають обмежену здатність щодо контролю постпрандіальних коливань глікемії. Водночас арГПП-1

стимулюють глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічують секрецію глюкагону, затримують спорожнення шлунка та знижують апетит, тим самим допомагають підтримувати на належному рівні постпрандіальні показники глікемії. Отже, переваги поєднання базального інсуліну й арГПП-1 зумовлені тим, що в одній ін'єкції одночасно вводяться два засоби з взаємодоповнюючими механізмами дії без збільшення ризику серйозних гіпоглікемічних подій.

Систематичний огляд і метааналіз, проведені для оцінки ефективності та безпеки комбінованого засобу з фіксованим співвідношенням інсуліну ультратривалої дії деглюдек і арГПП-1 ліраглутиду (IDegLira) у хворих на ЦД 2-го типу, включили 13 досліджень, у яких брали участь 7773 пацієнти. Продемонстровано, що порівняно з контрольними групами досліджуваний препарат забезпечував оптимальний ефект щодо зміни HbA1c, частки пацієнтів, які досягли HbA1c <7% і <6,5% без збільшення ваги та без важких/підтверджених гіпоглікемій. Зафіксовано позитивні зміни рівня глюкози в плазмі натще, систолічного тиску та зниження загальної добової дози інсуліну. Не виявлено жодної різниці між досліджуваною та контрольною групами щодо зміни маси тіла, діастолічного тиску, важкої чи підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (вдень або вночі), серйозних побічних подій. У підсумку застосування фіксованої комбінації покращило глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2-го типу, одночасно збалансувавши ризик гіпоглікемії та диспептичних явищ (Liu, 2023).

Широкомасштабна комплексна програма клінічних досліджень DUAL включала дев'ять рандомізованих досліджень, у яких комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду (IDegLira) продемонстрували кращу ефективність, аніж низка препаратів порівняння, в різних популяціях хворих на ЦД 2-го типу. У програмі DUAL початкова доза IDegLira становила 10 одиниць інсуліну деглюдек / 0,36 мг ліраглутиду або 16 одиниць інсуліну деглюдек / 0,58 мг ліраглутиду залежно від того, чи отримували пацієнти раніше базальний інсулін або арГПП-1. Дози IDegLira коригувалися двічі на тиждень, щоб досягти цільового рівня глікемії натще 4,0-5,0 ммоль/л. Первинною кінцевою точкою для більшості цих досліджень була зміна HbA1c порівняно з вихідним рівнем. DUAL I та DUAL VIII включали популяції пацієнтів із незадовільним глікемічним контролем на тлі пероральної протидіабетичної терапії; DUAL III – популяцію після терапії арГПП-1; DUAL V і VII – популяцію після базального інсуліну; DUAL IX – популяцію пацієнтів, що отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTF-2). Усі дослідження мали або включали 26-тижневий період лікування (Tibaldi, 2020).

DUAL I було найпершим дослідженням, результати якого довели доцільність і безпечність застосування фіксованої комбінації порівняно з окремим введенням ін'єкцій інсуліну деглюдек і ліраглутиду в разі неефективності ПЦЗ. Дослідження проводилося в 19 країнах світу за участі 1663 пацієнтів із незадовільним контролем вуглеводного обміну на тлі прийому метформіну з/без піоглітазону. У дослідженні фіксовану комбінацію IDegLira порівнювали з додаванням однієї з двох його активних речовин – інсуліну деглюдек або ліраглутиду. Середній рівень HbA1c, який становив 8,3% на початку, знизився до 6,4% після 26 тижнів лікування IDegLira порівняно з 6,9% і 7,0% відповідно при застосуванні інсуліну деглюдек або ліраглутиду (рис.).

При цьому доза інсуліну в пацієнтів, які застосовували IDegLira на 12-му тижні, становила 38 к.д. і надалі не зростала, на противагу групі осіб, що перебувала на терапії інсуліном деглюдек: зафіксовано зростання до 53 к.д. Середня зміна ваги становила -0,5 кг при застосуванні IDegLira, +1,6 кг на інсуліні деглюдек, -3,0 кг – на ліраглутиді.

Аналогічних результатів було досягнуто в дослідженні DUAL VIII, у якому брали участь 1012 пацієнтів із ЦД 2-го типу, що не контролювався прийомом ПЦЗ (метформін, сульфонілсечовина, глініди, піоглітазон або інгібітори дипептидилпептидази-4). Пацієнти були рандомізовані 1:1 для відкритого лікування фіксованою комбінацією інсуліну деглюдек / ліраглутиду або інсуліном гларгін 100 Од/мл (IGlar U100). Отримані результати засвідчили високодостовірне зниження рівня HbA1c у групі лікування IDegLira на 2% порівняно з 1,5% при застосуванні IGlar U100 ($P<0,0001$). При цьому частота гіпоглікемій була на 44% нижчою при застосуванні фіксованої комбінації, а зниження маси тіла становило 0,5 кг для IDegLira та 2,1 кг для IGlar U100 ($P<0,0001$) (Aroda, 2019).

Відомо, що в пацієнтів із ЦД надзвичайно розповсюдженими є кардіоваскулярні ускладнення на тлі серцевої недостатності (CH) із нормальною чи зниженою систолічною функцією, причому, за оцінками різних дослідників, поширеність CH зі збереженою фракцією викиду становить до 47%. У зв'язку із цим особливо цікавими є результати дослідження DUAL IX. Пацієнтів ($n=210$) рандомізували для прийому IGlar U100 (без максимальної дози) або фіксованої комбінації IDegLira як доповнення до терапії iN3KTF-2 ± інші ПЦЗ (метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4 та/або піоглітазон). Перевага IDegLira порівняно з IGlar U100 щодо зміни HbA1c була підтверджена розрахунковою різницею лікування (РРЛ) –

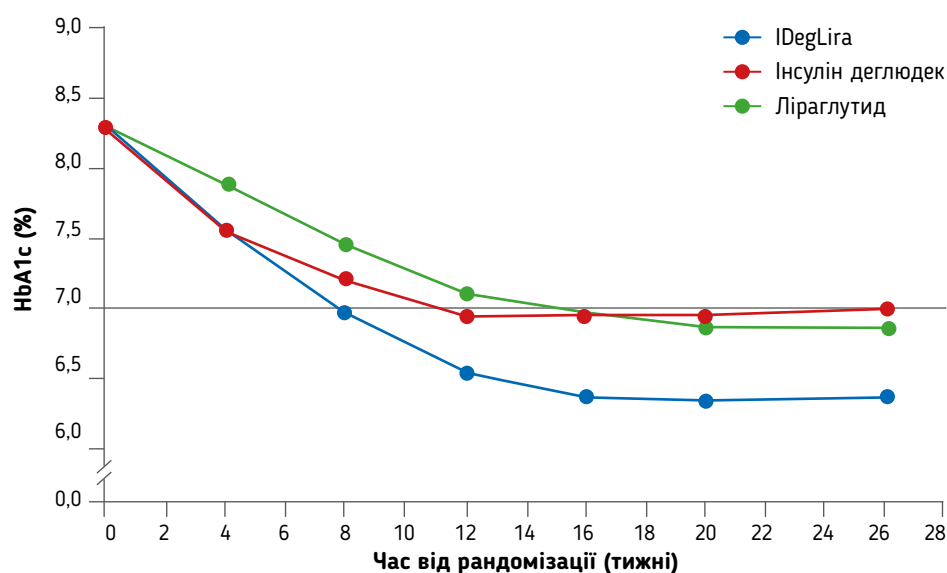


Рис. Зниження HbA1c після додавання IDegLira до лікування метформіном ± піоглітазон (Gough, 2014)

-3,90 ммоль/моль (95% довірчий інтервал [ДІ] від -5,45 до -2,35; $P < 0,0001$; -0,36%-бали, 95% ДІ від -0,50 до -0,21; $P < 0,0001$). Частка учасників, у яких було зафіксовано гіпоглікемію, становила 12,9% для IDegLira (0,37 епізоду / учасник – рік впливу) та 19,5% для IGLar U100 (0,90 епізоду / учасник – рік впливу). Крім того, наприкінці дослідження учасники групи IDegLira отримували значно нижчу середню добову дозу інсуліну, ніж учасники, які отримували IGLar U100 (36,2 (13,4) та 53,5 (26,1) к.д. відповідно; РРЛ -15,37 Од; 95% ДІ від -19,60 до -11,13; $P < 0,0001$), а також мали менший приріст маси тіла (Philis-Tsimikas, 2019).

Цікавими виявилися також результати ретроспективного аналізу (post hoc) серцево-судинних ефектів IDegLira за даними, отриманими в межах програми DUAL, у якому пацієнти різних когорт були згруповані за статтю, віком (<65 років, ≥65 років) і тривалістю діабету (<10 років, ≥10 років). Продемонстровано переваги лікування фіксованою комбінацією деглюдек і ліраглутид у багатьох підгрупах щодо змін порівняно з початковим рівнем глікованого гемоглобіну (DUAL II, DUAL V), маси тіла (DUAL II, V, VII), систолічного артеріального тиску (всі три дослідження), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (DUAL VII) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (DUAL II, DUAL V). Ці дані свідчать, що 26-тижневе застосування IDegLira асоціюється із покращенням маркерів серцево-судинного ризику порівняно з базальним інсуліном або базально-болюсною терапією (Vilsbøll, 2019).

Загалом програма клінічних досліджень DUAL I-IX продемонструвала, що незалежно від попередньої терапії (із застосуванням інсуліну, ПЦЗ, арГПП-1,

інЗКТГ-2) доповнення комбінованим препаратом IDegLira, який поєднує в собі клінічні переваги обох монокомпонентів, забезпечує зниження рівнів глюкози в крові як натще, так і після прийому їжі та, крім того, пом'якшує основні побічні ефекти, пов'язані з дією інсуліну й арГПП-1.

Слід також зазначити, що спрощення ін'єкційної терапії через зменшення кількості ін'єкцій до 1 разу на день може стати ключовим чинником для підвищення ефективності та комплаєнтності до лікування пацієнтів похилого віку (Hayashi, 2021).

Отже, враховуючи те, що в клінічній практиці призначення лікування інсуліном часто відтермінується через побоювання щодо таких розповсюджених ускладнень, як гіпоглікемія та збільшення маси тіла, є доцільним запропонувати пацієнтові застосування одразу фіксованої комбінації базального інсуліну / арГПП-1, що дає можливість уникнути перелічених небажаних явищ, інтенсифікувати цукрознижувальну терапію, забезпечити захист серцево-судинної системи, зменшити необхідну загальну дозу інсуліну та досягти глікемічної компенсації за допомогою однієї ін'єкції на добу (Evans, 2020; Harris, 2020).

В останніх рекомендаціях ADA 2023 р. зазначено: «Якщо базальний інсулін титрували до прийняттого рівня глюкози в крові натще (або якщо доза становить >0,5 Од/кг/день з ознаками необхідності іншої терапії), а HbA1c залишається вище цільового значення, розгляньте можливість переходу до комбінованої ін'єкційної терапії. Цей підхід може використовувати арГПП-1..., доданий до базального інсуліну або кількох доз інсуліну. Комбінація базального інсуліну й арГПП-1 має потужну цукрознижувальну дію та менший приріст ваги

і гіпоглікемії порівняно з режимами інтенсифікованого інсуліну» (Perry, 2023).

Прогресивніший алгоритм, на нашу думку, представлений у рекомендаціях Американської асоціації клінічної ендокринології (AAACE) 2023 р., в якому препарати групи арГПП-1 мають переваги перед ініціацією інсулінотерапії, проте за недостатньої ефективності цього виду лікування необхідно розглянути додавання базального інсуліну або фіксованої комбінації. І лише в разі гіперглікемії з вираженими симптомами, яка характеризується значним підвищенням рівня HbA1c >10,0% і рівнем глікемії >16,7 ммоль, варто розпочинати з базально-болюсної інсулінотерапії (Samson, 2023).

Крім того, беручи до уваги переваги фіксованої комбінації базального інсуліну й арГПП-1 порівняно з базально-болюсним режимом інсулінотерапії щодо досягнення компенсації вуглеводного обміну, кардіопротекторної дії та запобігання побічним ефектам, можна допустити, що в разі неефективності попередньої терапії для безпечнішої інтенсифікації глікемічного контролю логічним буде при ініціації інсулінотерапії використати саме фіксовану комбінацію інсуліну ультратривалої дії

з арГПП-1 у вигляді ін'єкції 1 раз на добу, безпечність та ефективність якої незалежно від раніше застосованих цукрознижувальних засобів наразі доведено низкою клінічних досліджень. Зокрема, результати європейського багатоцентрового ретроспективного дослідження EXTRA продемонстрували ефективність фіксованої комбінації IDegLira в реальній клінічній практиці у хворих із ЦД 2-го типу (n=611) на різних видах початкової терапії (неін'єкційні препарати – 19%, базальний інсулін – 19%, арГПП-1 – 10%, нефіксована комбінована терапія інсулін/арГПП-1 – 24% та багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну – 28%, усі ± пероральні протидіабетичні препарати). Через 6 місяців спостерігалось значне зниження HbA1c (0,9%, $P<0,0001$) і середньої маси тіла (-0,7 кг, $P<0,05$) загалом. Частота гіпоглікемії знизилася на 82% порівняно з початковим періодом. Середня доза IDegLira становила 22, 30 і 32 кроки дози на початку та через 6 і 12 місяців відповідно (Price, 2018).

Клінічний випадок, наведений нижче, допоможе краще зрозуміти місце фіксованих комбінацій базального інсуліну й арГПП-1 у терапії ЦД



Пацієнт М., 56 років, надійшов зі скаргами на підвищення рівня глікемії протягом доби (від 10 до 15,9 ммоль/л), ніктурію, поліурію, підвищену спрагу, коливання рівня артеріального тиску, головний біль, запаморочення, слабкість, сонливість, швидку стомлюваність, зниження працездатності, оніміння ніг, відчуття повзання мурашок, судом в ногах.

Анамнез захворювання. Хворіє на ЦД 5 років, отримував лікування метформіном, рівень глікованого гемоглобіну не контролював, рівень глікемії, зі слів пацієнта, – до 10,0 ммоль/л. У листопаді 2022 р. консультований у Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова з приводу болю в серці, що виникає періодично, особливо при інтервальному фізичному навантаженні. На тлі нестабільної стенокардії проведено коронарорентрикулографію 28.11.2022, діагностовано стенозуючий коронаросклероз: передня міжшлуночкова гілка (медіальна частина) – 70-90%, діагональна гілка – 90%, передня міжшлуночкова гілка (дистальна частина) – 70%; і в той же день проведено стентування передньої міжшлуночкової та діагональної гілок лівої коронарної артерії. Через виявлену гіперглікемію 14,8 ммоль/л пацієнт був скерований до ендокринолога. Після обстеження діагностовано хронічну хворобу нирок II ст. (швидкість клубочкової фільтрації – 61 мл/хв/1,73 м²) та СН ІІА зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 55%), що обумовило призначення фіксованої комбінації дапагліфлозину/метформіну 10/1000 мг зранку та ліраглутиду 0,6 мг із подальшою титрацією дози. Через 3 тижні після призначення ліраглутиду пацієнт припинив прийом препарату, оскільки погано переносив дозу 1,2 мг, незважаючи на сповільнену титрацію (1 раз на 14 днів замість 1 раз на 7 днів). Через недостатнє зниження глікемії додатково був призначений гліклазид МР 60 мг на добу.

В анамнезі також хронічне обструктивне захворювання легень (бронхіт курця), ожиріння II ст. (індекс маси тіла – 36 кг/м²), дисліпідемія. Постійно приймає аторвастатин 40 мг, езетиміб 10 мг, кислоту ацетилсаліцилову 100 мг, клопідогрелю гідросульфат 75 мг, пантопразол 20 мг, периндоприлу аргінін / амлодипін 10/10 мг.

У січні 2023 р. проведено біфуркаційне стентування огинаючої та проміжної гілок лівої коронарної артерії.

Пацієнт звернувся на консультацію в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» через відсутність компенсації вуглеводного обміну: рівень глікемії, незважаючи на отримувану терапію (гліклазид МР 60 мг, дапагліфлозину/метформіну 10/1000 мг і метформіну 1000 мг),

залишався в межах 12-15 ммоль/л, рівень HbA1c – 9,2%. Після обстеження першим варіантом щодо тактики ведення пацієнта було додати базальний аналог інсуліну до пероральної терапії, але з огляду на наявність тяжкого атеросклеротичного ураження прийнято рішення призначити фіксовану комбінацію базального інсуліну й аргПП-1. Зважаючи на неуспішну спробу прийому ліраглутиду у 2022 р. та відсутність інсулінотерапії в анамнезі, прийом Ксалтофай® розпочато з 10 к.д., прийом гліклазиду МР відмінено. Пацієнт був проінструктований щодо збільшення дози Ксалтофай® кожні 3 доби на 2 к.д. до досягнення цільового рівня глікемії, який для нього визначений як 6,0-6,5 ммоль/л натще. За місяць пацієнт досягнув компенсації вуглеводного обміну при використанні дози Ксалтофай® 28 к.д. Враховуючи повільний темп титрації, переносимість препарату була кращою, ніж у випадку монотерапії ліраглутидом, незважаючи на те що загальна доза ліраглутиду в складі фіксованої комбінації становила 1,0 мг, що співставно з дозою, яка була призначена пацієнту раніше. Через 3 місяці застосування фіксованої комбінації в дозі 28 к.д. рівень HbA1c знизився до 7,1%, рівень глікемії натще становив 6,2-6,7 ммоль/л, вага пацієнта знизилася на 4 кг.

та визначити категорію пацієнтів, які насамперед потребують призначення цієї групи препаратів.

Підсумовуючи, наводимо ключові переваги та місце тактики призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аргПП-1 у разі не-ефективності контролю глікемії за допомогою ПЦЗ, що були визначені з досвіду роботи відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології:

- фіксована комбінація базального інсуліну й аргПП-1 сприяє поліпшенню компенсації ЦД 2-го типу за рахунок впливу на різні механізми розвитку та прогресування захворювання, виявляючи, з одного боку, синергічний вплив, а з іншого – нівелюючи низку побічних ефектів кожного компонента окремо;
- застосування фіксованої комбінації дає можливість не лише запобігти збільшенню маси тіла, що разом із гіпоглікемією є основними небажаними явищами інсулінотерапії, а й зменшити частоту виникнення останньої;
- терапію фіксованою комбінацією варто рекомендувати як першу ін'єкційну терапію пацієнтам із HbA1c >9,0%, оскільки застосування лише базального інсуліну в такому випадку, найімовірніше,

буде недостатнім, особливо щодо контролю постпрандіальної глікемії;

- перед початком ін'єкційної терапії слід визначити у хворого наявність ускладнень і супутньої патології та в разі, якщо пацієнт належить до групи високого кардіоваскулярного ризику, має в анамнезі перенесені інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт, атеросклеротичні ураження коронарних або каротидних артерій, найбільш доцільно розглядати призначення фіксованої комбінації саме інсуліну деглюдек / ліраглутид, оскільки доведені позитивні кардіо- та цереброваскулярні ефекти останнього допоможуть запобігти прогресуванню наявних ускладнень або попередити виникнення нових атеросклеротичних захворювань;
- при застосуванні фіксованої комбінації доза інсуліну не матиме швидкого темпу зростання, що сприятиме уникненню надмірної інсулінізації, що особливо важливо для пацієнтів із надмірною вагою;
- спрощення схеми терапії сприятиме зростанню прихильності до лікування, особливо для пацієнтів похилого віку.

Література

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1; 45 (Suppl. 1): S17-S38.
2. Arora V.R., González-Gálvez G., Grøn R., et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 596-605.
3. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kerman W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41 (12): 2669-2701.
4. Doyle-DeGado K., Chamberlain J.J., Shubrook J.H., Skolnik N., Trujillo J. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2020 Nov 17; 173 (10): 813-821. doi: 10.7326/M20-2470.
5. Evans M., Lehmann R., Liebl A., Linjawi S., Holt R.I.G., Hosszúfalusi N., Rutten G., Vilsbøll T. Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec / liraglutide (IDegLira) in people with type 2 diabetes. *Drugs*. 2020 Feb; 80 (2): 147-165. doi: 10.1007/s40265-019-01245-3.
6. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (6): 580-591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
7. Gough S.C., Bode B., Woo V., et al.; NN9068-3697 (DUAL-I) Trial Investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 885-893.
8. Harris S., Abrahamson M.J., Ceriello A., Charpentier G., Evans M., Lehmann R., Liebl A., Linjawi S., Holt R.I.G., Hosszúfalusi N., Rutten G., Vilsbøll T. Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec / liraglutide (IDegLira) in people with type 2 diabetes. *Drugs*. 2020 Feb; 80 (2): 147-165. doi: 10.1007/s40265-019-01245-3.
9. Hunt B., Mocarski M., Valentine W.J., Langer J. Evaluation of the short-term cost-effectiveness of IDegLira versus continued up-titration of insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes in the USA. *Adv. Ther.* 2017 Apr; 34 (4): 954-965. doi: 10.1007/s12325-017-0502-2.
10. Liu Y., Li X., Zheng Y., Wang X. IDegLira for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023 Sep 28; doi: 10.1007/s12020-023-03543-z.
11. Perry M.L., Prahalad P., Pratley R.E., Seley J.J., Stanton R.C., Gabbay R.A., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1; 46 (Suppl. 1): S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
12. Philis-Tsimikas A., Billings L.K., Busch R., et al. Superior efficacy of insulin degludec / liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21: 1399-1408.
13. Samson S.L., Vellanki P., Blonde L., Christofides E.A., Galindo R.J., Hirsch I.B., et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2023 update. *Endocr. Pract.* 2023 May; 29 (5): 305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
14. Suastika K., Eliana F., Kshanti I.A.M., Mardianto M., Mudjarnoko S.W., Natalia N., Hs H.N., Sibarani R.P., Soewondo P., Soelistijo S.A., Tarigan T.J.E., Zufri H. Expert opinion on diabetes management challenges and role of basal insulin / GLP-1 RA fixed-ratio combination in people with type 2 diabetes from Indonesia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022 Sep 27; 15: 2977-2990. doi: 10.2147/DMSO.S367153.
15. Vilsbøll T., Blevins T.C., Jodar E., Poulter N., Tentolouris N., Ross Agner B.F., Lehmann R., Leiter L.A. Fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) improves cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Jun; 21 (6): 1506-1512. doi: 10.1111/dom.13675.
16. Tibaldi J., Mercado M.E., Strong J. How effective is the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) in different patient populations, and when should it be used in clinical practice? *Clin. Diabetes*. 2020 Oct; 38 (4): 339-347. doi: 10.2337/cd20-0014.



ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: MODY ЧИ LADA?

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Як відомо, не всі випадки цукрового діабету (ЦД), який розвинувся в дитинстві або в дорослому віці, можна віднести до типу 1 або 2. Рідкісні варіанти ЦД, особливості діагностики та можливості лікування було розглянуто в рамках «Школи ендокринолога» (20-24 лютого в режимі онлайн) на прикладі клінічних випадків.

Світлана Черв'якова, молодша наукова співробітниця ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

● КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1

Батько
2022 рік

Пацієнт Г., 51 рік.

Скарги: загальна слабкість і швидка втомлюваність, високі показники глікемії, болі в ногах.

Анамнез захворювання: діагноз ЦД встановлено 2010 року. Постійно отримує цукрознижувальні препарати (метформін 1000 мг 2 р/добу).

Спадковість за ЦД обтяжена (хворіють брат і батько). Антитіла до глютамінокислої декарбоксилази (GADA), транспортера цинку-8 (ZnT8ab), тирозинфосфатази (IA-2) – негативні.

Об'єктивний стан пацієнта: нормальної статури, зріст – 184 см, вага – 74 кг, індекс маси тіла (IMT) – 21,85 кг/м². Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору й вологості.

Аускультативно дихання в легенях везикулярне, хрипи відсутні. Тони серця ритмічні, гучні. Пульс – 70 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) – 120/80 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Набряки відсутні.

Результати лабораторних та інструментальних обстежень: загальний і біохімічний аналізи крові в нормі, загальний аналіз сечі – ацетон слабко позитивний, цукор – 6,4 г/л. Глікований гемоглобін (HbA1c) – 10,4%, С-пептид – 0,52 нг/мл, тиреотропний гормон (ТТГ) гіпофіза – 1,195 мкОд/мл, аланінаміно-трансфераза – 20 Од/л, аспартатамінотрансфераза –

17 Од/л, швидкість клубочкової фільтрації – 115 мл/хв, співвідношення мікроальбуміну до креатиніну в сечі <30.

Глікемічний профіль: 7,5-13,4 ммоль/л.

Електрокардіографія: ритм синусовий, частота серцевих скорочень – 82 уд./хв. Вертикальне положення електричної осі серця. Знижена амплітуда з Т в усіх відведеннях (слабко позитивна).

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: ехографічна картина дифузного зоба І ступеня, хронічного автоімунного тиреоїдиту.

Ехокардіографія: стінки аорти не змінені. Стулки аортального клапана не змінені, стулки мітрального клапана потовщені. Камери серця не розширені, міокард не потовщений. Недостатність мітрального клапана І ступеня. Сегментарна скоротливість не порушена. Скоротлива здатність міокарда задовільна (фракція викиду – 62%).

Консультації спеціалістів: окуліст – початкова катаракта обох очей; кардіолог – метаболічна кардіоміопатія, серцева недостатність 0 ст., дисліпідемія; невролог – діабетична сенсорна полінейропатія нижніх кінцівок.

Лікування: враховуючи знижений рівень С-пептиду, до метформіну (1000 мг 2 р/добу) додали інсулін гларгін (Тожео Солостар) зранку 10 Од.

Рівні глікемії на новій цукрознижувальній терапії: 5,0-8,2 ммоль/л.

2023 рік

Скарги: високі показники глікемії через 2 години після їди. При збільшенні дози інсуліну спостерігаються гіпоглікемічні стани вночі. Болі та парестезії в ногах. Отримує інсулін гларгін зранку 14 Од і метформін 1000 мг 1 таблетка 2 р/добу.

Об'єктивний стан пацієнта: вага – 77 кг, ІМТ – 22,74 кг/м², пульс – 74 уд./хв, АТ – 125/75 мм рт. ст. Набряки відсутні.

Результати лабораторних та інструментальних обстежень: загальний аналіз крові та сечі в нормі, HbA1c – 8,0%, С-пептид – 0,72 нг/мл, ТТГ – 1,426 мкОд/мл, швидкість клубочкової фільтрації – 115 мл/хв, співвідношення мікроальбуміну до креатиніну в сечі <30. Біохімічні показники в нормі.

Глікемічний профіль: 4,61-5,91 ммоль/л. Гіпоглікемія увечері о 23:00 – 3,2 ммоль/л. Консультації лікарів-спеціалістів – без змін.

Лікування: було зменшено дозу інсуліну гларгіну – зранку 10 Од. Метформін замінили на комбінований препарат інгібітора дипептидилпептидази-4 – ДПП-4 (вілдагліптин) і метформіну гідрохлориду – Айглімет 50/1000 мг 2 р/добу.

Рівні глікемії на новій цукрознижувальній терапії: гіпоглікемічні стани відсутні. Глікемія (виміряна глюкометром) від 5,5 до 7,8 ммоль/л.

Якщо С-пептид буде в нормі, а рівні інсуліну покращаться, інсулін гларгін можна буде скасувати.

Любов Соколова, д-р мед. наук, професорка, керівниця відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Інгібітори ДПП-4 характеризуються середньою цукрознижувальною ефективністю та нейтральним впливом на вагу. Вони добре переносяться, при цьому ризик гіпоглікемії мінімальний.

За даними метааналізу 79 досліджень (понад 40 000 пацієнтів), вілдагліптин демонструє вираженіше зниження HbA1c і постпрандіальної глікемії серед інгібіторів ДПП-4. Також він характеризується найбільшим ефектом щодо параметрів вуглеводного обміну серед представників свого класу.

Вілдагліптин демонструє синергізм щодо рівня глюкагоноподібного пептиду-2 (ГПП-2) натще. Натомість метформін підвищує рівень ГПП-1, імовірно, шляхом підвищення секреції ГПП-1, не впливаючи на ДПП-4. Своєю чергою, вілдагліптин підвищує рівень ГПП-1 у 2-4 рази шляхом пригнічення ДПП-4. Отже, синергізм вілдагліптину та метформіну сприяє максимізації інтактного рівня ГПП-1.

Комбінацію вілдагліптину та метформіну було оцінено в дослідженні VERIFY як найпотужнішу з погляду впливу на показники глікемії [1]. Раннє втручання з комбінованою терапією вілдагліптин і метформіном забезпечує більші та тривалі

довгострокові переваги порівняно з поточним стандартом початкової монотерапії метформіном для пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2-го типу. Комбінацію вілдагліптину та метформіну включено до стандартів медичної допомоги при ЦД Американської діабетичної асоціації (ADA, 2022).

Світлана Черв'якова, молодша наукова співробітниця ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

● КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2

Донька

У січні 2024 року звернулася донька пацієнта, 34 роки, зі скаргами на періодичне підвищення рівня глікемії в різний час доби (до 15 ммоль/л).

Анамнез: спадковість за ЦД обтяжена по батьковій лінії (батько, дядько, дідусь). Дотримується правильного харчування, маса тіла стабільна. Влітку 2023 року почала контролювати рівень глікемії (глікемія та HbA1c у нормі). На COVID-19 не хворіла, вакцинована.

У серпні 2023 року захворіла на рикетсіоз, отримувала лікування. Із вересня 2023 року відзначає періодичне підвищення рівня глікемії (виміряної глюкометром) до 15 ммоль/л. Зниження маси тіла не спостерігається. Скарги на сухість, спрагу та часте сечовиділення відсутні.

Об'єктивний стан пацієнтки: нормальної статури, зріст – 172 см, вага – 67 кг, ІМТ – 22,64 кг/м². Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору й вологості.

Аускультативно дихання в легенях везикулярне, хрипи відсутні. Тони серця ритмічні, гучні. Пульс – 72 уд./хв, АТ – 120/75 мм рт. ст., живіт при пальпації м'який, безболісний, набряки відсутні.

Результати лабораторних досліджень: глікемія натще (лабораторно) – 9,98 ммоль/л. Ацетон сечі – негативний. Печінкові проби в нормі. HbA1c – 6,0%, С-пептид – 1,34 нг/мл, ТТГ – 3,63 мкОд/мл. Панкреатична α-амілаза – 29 Од/л. Діабет-асоційовані антитіла – негативні.

Рівні глюкози без цукрознижувальної терапії на звичному харчуванні: натще – від 7,2 до 7,8 ммоль/л, через 2 години після їди – від 8,4 до 13 ммоль/л.

Діагноз: ЦД, вперше виявлений, MODY?, стан декомпенсації.

Цукрознижувальна терапія: вілдагліптин (Айгліп) 50 мг 1 таблетка 2 р/добу. Рівні глікемії через 2 тижні лікування: 5,5-7,9 ммоль/л.

Рекомендовано: генетичне обстеження на MODY.

Любов Соколова, д-р мед. наук, професорка, керівниця відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young – діабет зрілого типу в молодих) – моногенний ЦД, гетерогенна група захворювань з автосомно-домінантним типом успадкування, що зумовлені мутаціями генів, які беруть участь у синтезі та секреції інсуліну й метаболізмі глюкози (відкрито 14 підтипів).

MODY – це рідкісна форма діабету з відомою генетичною причиною. Автоантитіла, які зазвичай виявляються для діагностики ЦД 1-го типу, відсутні. Обстеження на цей тип діабету проводиться за підозри на ЦД 2-го або рідше 1-го типу в молодих пацієнтів із помірною гіперглікемією, які не мають надлишкової маси тіла та зазвичай мають у сімейному анамнезі кілька родичів із цим захворюванням [2].

Потрібно обстежити на MODY, якщо в дитини чи молодій людини: зафіксовано гіперглікемію натще (5,6-8,5 ммоль/л) без характерних симптомів ЦД; під час проведення перорального глюкозотолерантного тесту рівень глікемії через 2 години >7,8 ммоль/л; відсутність антитіл ICA, IA-2, GAD, ZnT8; визначаються риси ЦД, які атипичні для ЦД 1-го та 2-го типів.

● У КОГО МОЖНА ЗАПІДОЗРИТИ MODY?

1. У хворих на ЦД 1-го типу, якщо є прямі родичі з будь-якими порушеннями глікемії; за відсутності діабет-асоційованих антитіл; зі збереженою секрецією інсуліну (С-пептид); із низькою потребою в інсуліні (<0,5 Од/кг) поза періоду ремісії; за відсутності діабетичного кетоацидозу.
2. У хворих на ЦД 2-го типу за відсутності ожиріння, чорного акантозу (acanthosis nigricans) і підвищення тригліцеридів.

Перші ознаки MODY проявляються в дітей, підлітків і молодих людей. Половина всіх випадків реєструються у формі гестаційного діабету.

● ГЕНЕТИЧНІ РІЗНОВИДИ

Наразі відомо про 14 різновидів MODY. Найпоширенішими є:

- MODY-3 – мутація гена гепатоцитарного ядерного фактора-1α (HNF-1α) (близько 70% усіх випадків MODY);

- MODY-2 – мутація гена глюкокінази (30-60%);
- MODY-1 – мутація гена HNF-4α (до 5%).

Інші типи MODY трапляються ще рідше. Поява діабетичних ускладнень (судинних, нервових, офтальмологічних тощо) не залежить від типу MODY, а зумовлена тривалістю періоду підвищеного рівня цукру крові та його варіабельністю.

● ЛІКУВАННЯ MODY З МУТАЦІЯМИ HNF-1A ТА HNF-4A

MODY з мутаціями HNF-1α та HNF-4α демонструє високу чутливість до препаратів сульфонілсечовини. Стартова доза препарату з групи сульфонілсечовини може становити ½ до цільових показників глікемії. У таких пацієнтів секреція інсуліну щорічно знижується на 1-4%, тож із часом виникає резистентність до препаратів сульфонілсечовини та, відповідно, потреба в інсулінотерапії.

Щодо переходу з інсулінотерапії на препарати сульфонілсечовини за наявності мутацій HNF-1α та HNF-4α, то рекомендовано скасування болюсного та зниження дози базального інсуліну в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини.

Повне скасування інсулінотерапії та перехід на препарати сульфонілсечовини, які дали би змогу досягнути цільових показників вуглеводного обміну (HbA1c <7,5%), можливі в пацієнтів: зі стажем діабету не більш як 10 років, із нормальним ІМТ, за умови HbA1c <8,5% на момент діагностики ЦД.

Також можливе альтернативне лікування за наявності мутацій HNF-1α та HNF-4α аналогами меглітиніду, яким притаманні швидший механізм дії, менша тривалість дії. Вони не спричиняють гіпоглікемію та можуть бути препаратами першої лінії в підлітків.

Своєю чергою, агоністи ГПП-1 можна застосовувати як монотерапію або в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини, тоді як інгібітори ДПП-4 – перспективний метод на ранній стадії захворювання.

Зокрема, в несліпому рандомізованому перехресному дослідженні було оцінено потенційний синергізм між низькою дозою сульфонілсечовини й інгібітором ДПП-4 [3]. Тридцять учасників із ЦД 2 типу (HbA1c <64 ммоль/моль) отримували дієту або метформін. Учасники пройшли чотири 14-денні блоки у випадковому порядку: контроль, гліклазид 20 мг (сульфонілсечовина), ситагліптин 100 мг (інгібітор ДПП-4) або комбінація (сульфонілсечовини й інгібітора ДПП-4). Було продемонстровано, що низькі дози сульфонілсечовини в поєднанні з інгібітором ДПП-4 мають потужний цукрознижувальний ефект завдяки посиленню функції β-клітин.

LADA VS MODY

Латентний автоімунний діабет у дорослих (англ. Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) вважається підгрупою ЦД 1-го типу та характеризується циркулювальними автоімунними антитілами [4].

Пацієнти можуть клінічно проявляти ознаки ЦД як 1-го, так і 2-го типу. Зазвичай клінічні ознаки ЦД 1-го типу, які спостерігаються при LADA, включають нижчий IMT порівняно з тим, що є типовим для ЦД 2-го типу, й автоімунітет проти одного або кількох із діабет-асоційованих антитіл.

Характеристики ЦД 2-го типу, які можуть проявлятися при LADA, включають похилий вік на початку захворювання та резистентність або дефіцит інсуліну. Також характеристики LADA зазвичай включають проміжний рівень дисфункції β-клітин між хворими на ЦД 1-го та 2-го типів, швидше зниження С-пептиду порівняно з ЦД 2-го типу й рівень резистентності до інсуліну, який можна порівняти з таким за ЦД 1-го типу.

Натомість MODY – це рідкісна форма діабету з відомою генетичною причиною (зазвичай мутація спричиняє збій у роботі β-клітин підшлункової залози) [5]. На відміну від хворих на ЦД 1-го типу пацієнти з MODY мають збережену функцію β-клітин підшлункової залози через 3-5 років після встановлення діагнозу. Автоантитіла, які зазвичай виявляються для діагностики ЦД 1-го типу, відсутні. Обстеження на цей тип діабету проводиться за підозри на ЦД 2-го або рідше 1-го типу в молодих пацієнтів із помірною гіперглікемією без надлишкової маси тіла, які здебільшого мають у сімейному анамнезі кілька родичів із цим захворюванням.

**Література**

1. Matthews D.R., et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394 (10208): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
2. Broome D.T., et al. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (1): 237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710.
3. Cordiner R., et al. Low dose sulphonylurea plus DPP4 inhibitor lower blood glucose and enhance beta cell function without hypoglycaemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024 Jan 24: dgae033. doi: 10.1210/clinem/dgae033.
4. O'Neal K.S., et al. Recognizing and appropriately treating latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Spectr.* 2016; 29 (4): 249-252. doi: 10.2337/ds15-0047.
5. Kant R., et al. Maturity-onset diabetes of the young: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (2): 162-167.

CASE CHALLENGE

«ПАЦІЄНТ ІЗ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ. РОЛЬ ЕНДОКРИНОЛОГА ТА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА В ЛІКУВАННІ»

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Вітчизняні лікарі активно застосовують сучасні можливості навчання, користуючись спеціалізованими платформами, які пропонують різноманітні онлайн- та офлайн-заходи. Нещодавно у медичному тренінг-центрі Школа Іноваційної Медицини (SIM) відбувся розбір клінічного випадку «Пацієнт із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом.

Роль ендокринолога та гастроентеролога в лікуванні», який представили одразу дві спікерки: завідувачка гастроентерологічного відділення, наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» Олена Бака та завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторка медичних наук Любов Соколова.

Розпочала презентацію гастроентеролог **Олена Бака**, яка навела коротку історичну довідку щодо виникнення термінів «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) та «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ). Вона нагадала, що у 2020 р. група міжнародних експертів порушила питання доцільності оновлення номенклатури та заміни терміна НАЖХП на «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП). Експерти вважали, що діагноз МАЖХП має ґрунтуватися на наявності метаболічної дисфункції, а не на відсутності інших станів. Міжнародна експертна група Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) підкреслювала можливість співіснування МАЖХП з іншими захворюваннями печінки та недоцільність включення посилення на вживання алкоголю в акронім. Ця класифікація використовувалася протягом неповних трьох років, тому що вже у 2023 р. три провідні міжнародні гепатологічні організації – EASL, Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (AASLD), Латиноамериканська асоціація з вивчення печінки (ALEH) – презентували оновлену

номенклатуру, згідно з якою лікарі в усьому світі мають діагностувати стеатотичну хворобу печінки (СХП) при виявленні ознак стеатозу печінки за допомогою візуалізаційних методів дослідження (рис. 1).

Відповідно до оновленої класифікації розрізняють СХП, пов'язану з метаболічною дисфункцією (СХПМД), СХП із підвищеним вживанням алкоголю (МетАХП), алкоголь-асоційовану хворобу печінки (АХП), СХП специфічної етіології і криптогенну СХП. Діагностували СХП можна за наявності щонайменше одного з таких п'яти кардіометаболічних критеріїв:

- індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² (для осіб азійського походження – 23 кг/м²), або окружність талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок, або етнічна приналежність;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або через 2 години після навантаження глюкозою $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл), або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 5,7\%$ (39 ммоль/л), або наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в анамнезі, або лікування ЦД 2-го типу;

ГЕПТРАЛ® – результат, який можна побачити та відчутти ВЖЕ НА 7-й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}

Доведено швидко та надовго*
знижує рівень печінкових проб
та усуває відчуття
гепатогенної втоми**



Відновлює структуру
та функцію печінки³⁻⁶



Нормалізує обмін –
ТГ та загального
холестерину⁷

Ефект може зберігатися
до 3-х місяців
після прийому⁵



Сприяє поліпшенню
ліпидограми⁸⁻¹⁰

Коротка інформація про препарат Гептрал®

Ресстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсно необхідно від 24.02.2021.

Склад. 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм адеметіоніну (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні змісту у пацієнтів з преципітною або циротичною стадією півперіодомі, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способи харчування, такі як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біоплярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гемоцистеїну. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гемоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гемоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосуванням таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Перорально (внутрішню): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). Підтримуюча терапія. Застосовувати внутрішню 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діал розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикирстану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астено, головний біль, тривожність, безсоння, свербіж шкіри. Інші побічні реакції: див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, наказ МОЗ України №1082 від 22.06.2022. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсно необхідно від 24.02.2021.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВГХІ/ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 міс згідно даних клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВГХІ у пацієнтів з ХЗП.

ВГХІ – внутрішньопечінковий холестаз, ХЗП – хронічне запалення печінки, ТГ – тригліцериди.

Література: 1. Frezza M., Surenti C., Manzillo G., et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ // Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Nouredin, Mazen, Surtje Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990;99:211-215. 5. Подимова С.Д. Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМ3. №13 від 15.06.2010. 6. «Роквад цепочка» и адеметіонін / Н. Б. Губеріц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беллєва, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Verganti, Baldini, Khalil M, Voci, Putignano P, Miraglia. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 Sep 15;25(18):4237. doi: 10.3390/molecules25184237. PMID: 32942773; PMCID: PMC7570632. 8. Барановський А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Застосування S-адеметионіну (Гептрал®) у терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2010 1-6. 9. Liao Boming. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. 2011, *Chinese Hepatol.*, 16(4), Chinese. 10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВГХІ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВГХІ.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

UKR2269122

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна» 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

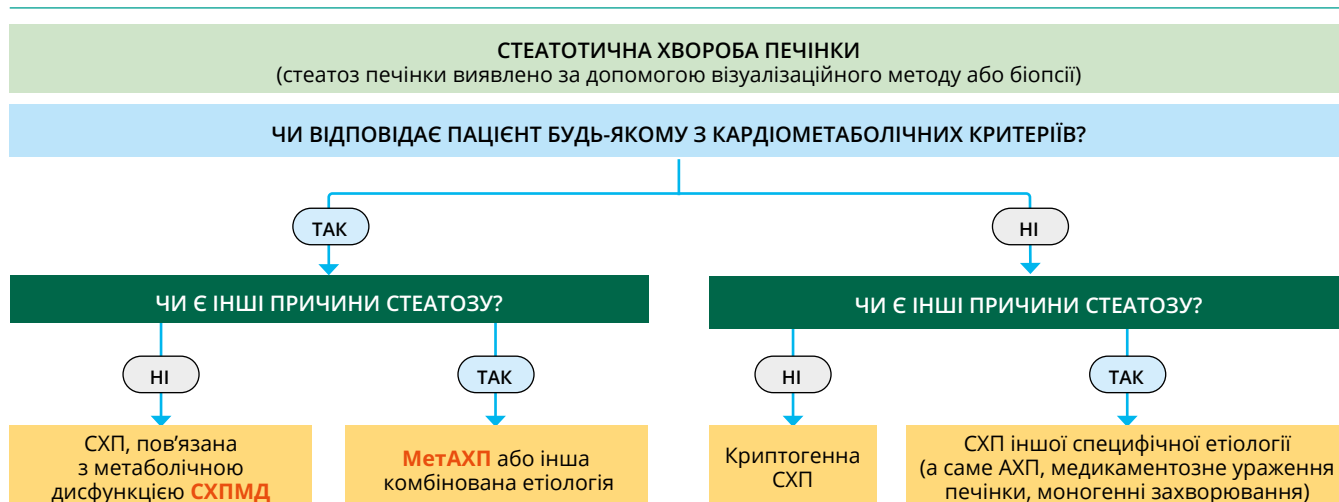


Рис. 1. Алгоритм встановлення діагнозу СХП

- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст. або специфічне лікування артеріальної гіпертензії (АГ);
- тригліцериди $\geq 1,70$ ммоль/л (150 мг/дл) або специфічне лікування, спрямоване на зниження вмісту ліпідів;
- ліпопротеїни високої щільності $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або специфічне лікування, спрямоване на зниження концентрації ліпідів.

Олена Бака представила **клінічний кейс**: пацієнт Р., 1957 р. н., який перебуває під наглядом гастроентеролога з 2013 р. з діагнозом НАСГ із вираженою активністю, має ожиріння 2-го ступеня (ІМТ – 37,9 кг/м²), ЦД 2-го типу (середній ступінь тяжкості, стадія субкомпенсації), гіпертонічну хворобу II ст. На момент звернення в пацієнта виявили високу активність цитолітичного синдрому (АЛТ – 239 Од/л, АСТ – 98 Од/л), що стало підставою для виключення інфікованості вірусними гепатитами (HBsAg – негативний результат, сумарні антитіла до HCV не виявлено) й аутоімунної патології (ANA – негативний результат).

Протягом періоду спостереження, що триває з 2013 р., відзначали описану нижче динаміку основних показників. На тлі корекції дієти, збільшення фізичної активності спостерігали добру тенденцію до нормалізування ІМТ: він знизився з 37,9 кг/м² (2013) до 35,5 (2017) та 32,4 (2018), але після оголошення пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), карантину та значного обмеження рухового режиму відзначалося поступове зростання ІМТ до 37,9 кг/м² у 2023 р.

Призначена фармакотерапія сприяла значному зниженню активності цитолітичного синдрому: максимальний рівень АЛТ (239 Од/л), який зафіксували під час ініціального звернення, поступово зменшувався протягом періоду спостереження:

через 3 місяці після початку терапії цей показник майже нормалізувався (74 Од/л), але протягом 2015-2020 рр. уміст АЛТ коливався в діапазоні 103-176 Од/л, протягом 2022-2023 рр. його рівень був значно менше – 59-78 Од/л. Аналіз динаміки вмісту АСТ віддзеркалював швидшу нормалізацію: найвища концентрація (98 Од/л) відзначалася у 2013 р., через 3 місяці після початку лікування вона нормалізувалася (34 Од/л), але потім, подібно до змін АЛТ, зросла та перевищувала нормативні показники (41-86 Од/л) з остаточною нормалізацією лише у 2022 р.: відтоді рівень АСТ становив 24-34 Од/л. На момент вихідного обстеження виявили ознаки внутрішньопечінкового холестазу: концентрація гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) перевищувала нормативні значення та становила 164 Од/л (2013), через 3 місяці після початку лікування вона нормалізувалася (42 Од/л), але у 2017 р. досягла максимальних значень – 196 Од/л із поступовим зменшенням (74-118 Од/л) протягом 2018-2021 рр. і досягненням у 2023 р. рівня 70 Од/л.

Останнє ультразвукове дослідження, виконане у 2023 р., виявило дифузні зміни печінки за типом жирового гепатозу, ознаки хронічного безкам'яного холециститу, хронічного панкреатиту. Виконано стеатоеластометрію, діагностовано стеатоз S3, фіброз печінки F3 за шкалою METAVIR. Також було проведено магнітно-резонансну стеатометрію, при якій виявлено: при загальному об'ємі печінки 2747 см³ насичення жиром 20,1-24,9% (залежно від використаної розрахункової формули), що значно перевищувало нормативні показники (рис. 2).

Спікерка **Любов Соколова**, аналізуючи вищенаведені дані, підкреслила, що пацієнт має всі фактори ризику прогресування захворювання: високий ІМТ, похилий вік, високий індекс АСТ/АЛТ, підвищений

Посегментний аналіз

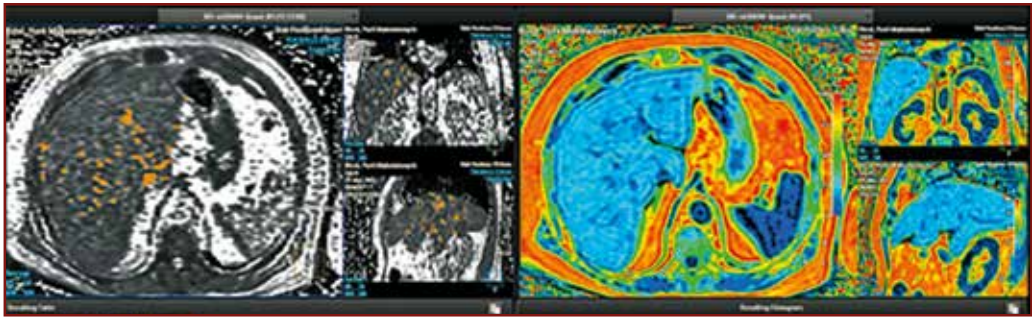


Рис. 2. Магнітно-резонансна стеатометрія пацієнта Р. (2023 р.)

рівень АЛТ, він страждає на ЦД 2-го типу, АГ та має підвищені значення глікемії натще, HbA1c, тригліцеридів. Лекторка наголосила, що згідно із сучасними доказовими даними фіброз печінки є найважливішим показником смертності при СХПМД. Переконливо доведено, що хворі на СХПМД мають високий ризик смерті від різних причин, а також від причин, пов'язаних саме із захворюванням печінки. Цей ризик прогресивно збільшується зі зростанням стадії фіброзу печінки від F0 до F4. Крім того, наявність НАСГ також підвищує ризик смерті, асоційований із захворюванням печінки. Тобто пацієнт Р. має підвищений ризик смерті, з метою зниження якого слід запобігти прогресуванню фіброзу печінки. Ендокринолог звернула увагу на високий рівень глікемії натще у 2024 р. 9,15 ммоль/л, що свідчить про активність хронічного запального процесу, який відбувається на тлі ожиріння. Нормативні значення С-пептиду 3,07 нг/мл свідчать про збережену функціональну здатність ендокринної частини підшлункової залози. У 2013 р. рівень HbA1c був дещо підвищеним – 7,29%, але в грудні 2017 р. відзначили значне погіршення стану компенсації вуглеводного обміну та зростання HbA1c до 9,03%; після корекції цукрознижувальної терапії протягом 2021-2022 рр.

цей показник зменшився до 8,06-8,19%, а у 2023 р. досяг позначки 7,56%. Ці коливання збігаються з активацією запального процесу в печінці. Запроваджена нова номенклатура СХП підкреслює новий підхід до лікування, що полягає в одночасній корекції декількох патологічних процесів: метаболічних порушень, ушкодження печінки, компенсації ЦД 2-го типу, ожиріння / надлишкової ваги.

Олена Бака наголосила на необхідності корегування основного патологічного процесу – дисметаболічних порушень; цей захід мають рекомендувати лікарі різних спеціальностей (кардіологи, ендокринологи, гастроентерологи, нефрологи) та заохочувати пацієнтів мінімізувати прояви метаболічного синдрому з метою захисту органів-мішеней (рис. 3).

Доповідачка зауважила, що СХПМД передують та сприяє розвитку ЦД 2-го типу, який, своєю чергою, створює умови для виникнення НАСГ і збільшує ризик розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми. Доведено, що на тлі ЦД ризик розвитку СХПМД зростає у 2,2 раза; з іншого боку, СХПМД зумовлює зростання інсулінорезистентності, ускладнює перебіг ЦД й утруднює досягнення його компенсації, збільшує ризик атерогенної дисліпідемії

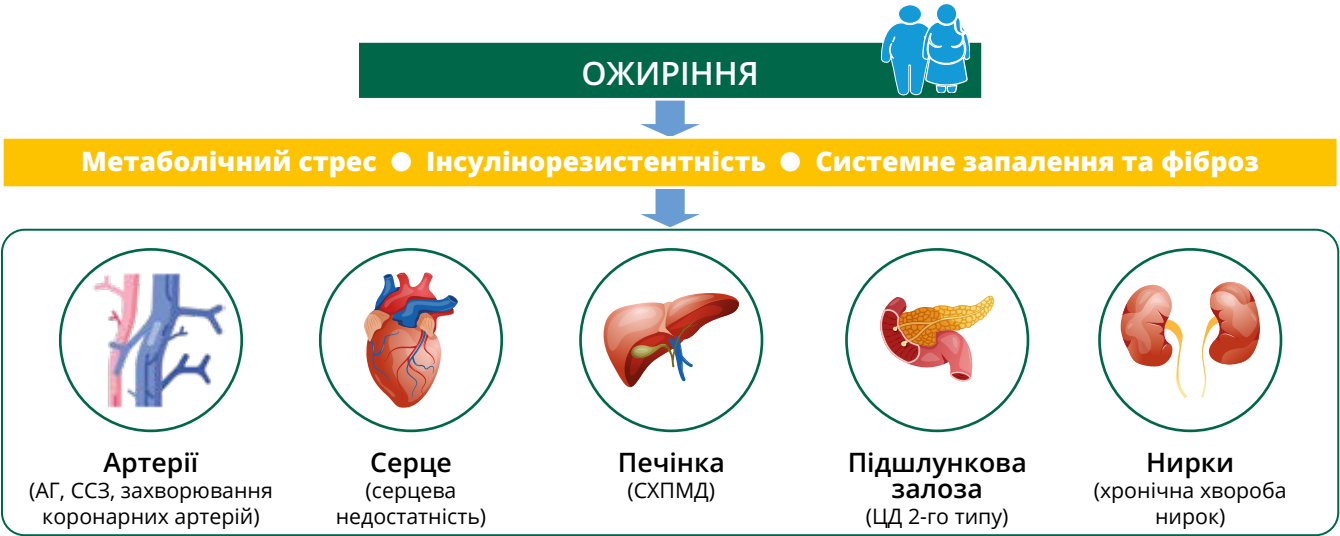


Рис. 3. СХПМД як складова мультисистемних порушень

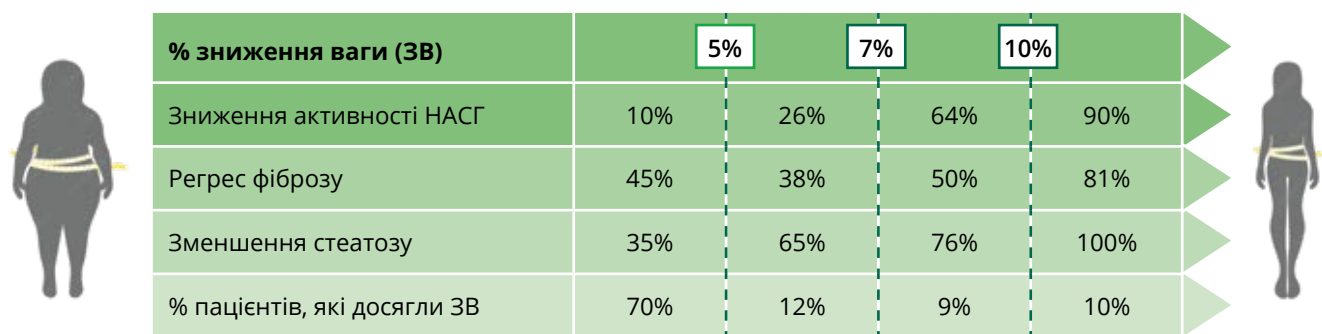


Рис. 4. Сприятливі ефекти зниження ваги

та виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Окрім системного впливу СХПМД погіршує прогноз саме для печінки, спричиняючи зростання ризику фіброзу печінки у 2-6 разів.

Любов Соколова розкрила декілька патогенетичних шляхів поліпшення стану хворих на СХП, зазначивши, що зменшення центрального ожиріння, особливо вісцеральної жирової тканини, може сприяти покращенню гістологічної картини при НАСГ. Саме тому основною рекомендацією для пацієнтів із СХПМД є корекція маси тіла. Із цією метою рекомендують змінити спосіб життя, відмовитися від малорухливості та збільшити щоденну активність. Наступним кроком є раціоналізація харчового раціону завдяки зниженню вживання насичених жирів, крохмалю та доданих цукрів, мінімізуванням або повною відмовою від споживання алкогольних напоїв (особливо при прогресивному фіброзі печінки F3-F4). Фізичні навантаження лежать в основі покращення кардіометаболічного здоров'я, зниження ризику саркопенії: найефективнішими визнано аеробні вправи тривалістю 30-60 хвилин одночасно з 20-30-хвилинними силовими тренуваннями. Якщо перелічені заходи недосить ефективні, передбачають спеціалізований менеджмент ожиріння з використанням структурованих програм, фармакотерапії і бариатричної хірургії. Доведено, що втрата жирової тканини внутрішньочеревної та внутрішньопечінкової локалізації сприяє зниженню кардіометаболічного ризику та покращенню гістологічного стану печінки (рис. 4), що підкреслюється в різноманітних практичних настановах. Спікерка навела короткий огляд положень рекомендацій AASLD, Американської діабетологічної асоціації (ADA), які наполягають на необхідності зниження маси тіла >10%, збільшення фізичного навантаження, призначення агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) і проведення бариатричних втручань. Експерти EASL і Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) рекомендують знижувати масу

тіла в межах 7-10% завдяки переважно фізичним вправам.

Доповідачка розглянула основні положення лікування ЦД при СХПМД. Мета фармакотерапії ЦД полягає в оптимізації контролю глюкози за допомогою засобів, здатних забезпечити регрес стеатогепатиту. За наявності супутніх ССЗ призначають агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), у разі хронічного захворювання нирок та/або серцевої недостатності перевагу мають ІНЗКТГ-2. Хворим на СХПМД з низьким і середнім ризиком виникнення фіброзу можна призначати метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4, акарбозу й інсулін, але їхня користь визнана обмеженою через мінімальну здатність впливати на гістологічний стан печінки. Обов'язковою також є корекція АГ.

Спікерка **Олена Бака** підкреслила, що в березні цього року Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило перший препарат для лікування дорослих із НАСГ. Препарат має назву ресметіром, він призначений для пацієнтів із помірним і тяжким ступенем хвороби. Сучасна медикаментозна терапія СХПМД/НАСГ ґрунтується на визначенні ризику розвитку фіброзу печінки на підставі розрахунку індексу FIB-4 або проведення еластометрії. Серед ліків, які здатні потенційно впливати на перебіг СХПМД, є вітамін Е, піоглітазон, ліраглутид, семаглутид, ІНЗКТГ-2.

Крім цих препаратів можуть бути використані засоби, які сприяють відновленню функціональної здатності гепатоцитів, – S-аденозил-L-метіонін (SAME), оригінальний препарат якого представлений в Україні під торговою назвою Гептрал®. Доведено, що SAME забезпечує розвиток антиоксидантного ефекту, бере участь у синтезі глутатіону та фосфатидилхоліну, відновлює структуру й функцію гепатоцитів, покращує ліпідний і вуглеводний обмін, посилює елімінацію тригліцеридів разом із ліпопротеїнами дуже низької щільності, знижуючи кількість жиру в печінці та регулюючи печінковий

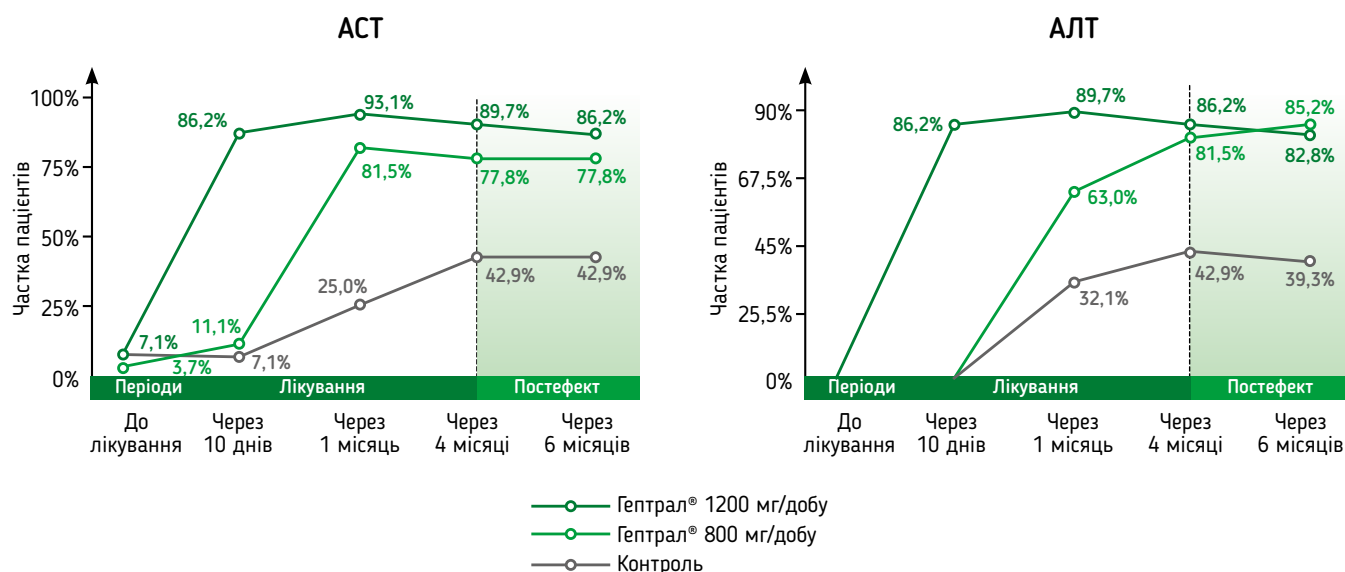


Рис. 5. Динаміка нівелювання цитолітичного синдрому на тлі лікування НАСГ за допомогою Гептрал®

глюконеогенез. Застосування Гептрал® дає змогу зменшити фіброзування, активність синтезу колагену; SAME зменшує запалення та сприяє імунomodуляції завдяки балансу цитокінів.

У клінічному дослідженні, проведеному під керівництвом А. Барановського, доведено, що призначення Гептрал® хворим на НАСГ сприяє нормалізації рівнів АЛТ, АСТ уже на 10-ту добу терапії (рис. 5).

У цьому дослідженні зафіксовано дозозалежний ефект Гептрал®: швидшу нормалізацію АЛТ, АСТ спостерігали на тлі прийому 1200 мг SAME порівняно з 800 мг, контрольною групою. Автори описали постоефект від прийому Гептрал® у вигляді збереження АЛТ, АСТ у межах норми протягом 2 місяців після припинення прийому препарату (рис. 5). Отже, терапія Гептрал® протягом 7-14 днів сприяє поліпшенню біохімічних показників (АЛТ, АСТ, ГГТП, лужної фосфатази) та зниженню гепатогенної втоми,

що є одним із симптомів внутрішньопечінкового холестазу; застосування Гептрал® протягом 1 місяця забезпечує поліпшення показників ліпідограми, тривале застосування протягом 2 місяців сприяє покращенню ультразвукової картини печінки, застосування протягом 3 місяців дає змогу зберегти досягнуті результати до 3 місяців після припинення терапії (постоефект).

Ведення пацієнтів із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом є своєрідним викликом для лікарів різних спеціальностей. Першочерговими завданнями мультидисциплінарної команди лікарів є нівелювання дисметаболічних змін і сповільнення прогресування фіброзу печінки. SAME (Гептрал®) може застосовуватися в таких хворих із метою швидкого нормалізування функціонального стану печінки, покращення показників ліпідограми й ультразвукової картини печінки.



Переглянути запис вебінару Ви можете за посиланням, перейшовши за QR-кодом.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® показанням до застосування є ВПХ у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки, а також ВПХ у вагітних.

ВІТАМІН І РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ В ЛЮДЕЙ ІЗ ПРЕДІАБЕТОМ

Підготувала Олександра Демецька

Роль вітаміну D у людей, які мають ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, залишається остаточно не з'ясованою. Для розуміння того, чи знижує прийом вітаміну D ризик розвитку ЦД серед людей із предіабетом, було проаналізовано дослідження з великих баз даних (PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov). Відповідні дослідження були спеціально розроблені та проведені для перевірки впливу перорального прийому вітаміну D порівняно з плацебо на вперше виниклий ЦД у дорослих із предіабетом.



НЕДОЛІКИ ОБСЕРВАЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обсерваційні дослідження забезпечують сильну й послідовну підтримку зворотного зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну D у крові та ризиком розвитку ЦД 2-го типу [1]. Однак питання про те, чи знижує вітамін D ризик нового діабету, тривалий час залишалося без відповіді.

У дослідженнях, які були спеціально розроблені для перевірки гіпотези про те, що вітамін D знижує швидкість прогресування ЦД у людей із предіабетом [2-4], ризик розвитку ЦД був стабільно нижчим у групі, яка отримувала вітамін D, ніж у групі плацебо (проте спостережувані відмінності не були статистично значущими).

Два метааналізи повідомили про статистично значуще відносне зниження ризику від 11 до 12% для нового ЦД в осіб, що приймали вітамін D [5, 6]. Водночас до них були включені дослідження відносно короткої тривалості для оцінки ризику ЦД (наприклад, ≤ 1 рік), які також мали високий ризик упередження (наприклад, відкриті дослідження), або випробування, котрі не були спеціально розроблені та проведені для первинної профілактики ЦД 2-го типу, що потенційно підриває валідність результатів. Натомість ці недоліки можуть бути усунуті

за допомогою метааналізу, заснованого на даних окремих учасників (так званий IPD-метааналіз) [9-13].



ХАРАКТЕРИСТИКА IPD-МЕТААНАЛІЗУ

Було проведено систематичний огляд літератури й IPD-метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень профілактики ЦД за допомогою вітаміну D серед дорослих із предіабетом. Було оцінено, чи знижує вітамін D ризик новоутворення ЦД, чи відрізняється ефект у попередньо визначених підгрупах, чи сприяє вітамін D регресії до нормальної регуляції глюкози та чи має він несприятливі наслідки для цієї популяції.

Загалом до аналізу було включено три рандомізовані дослідження, в яких перевіряли холекальциферол 20 000 МО (500 мкг) щотижня (дослідження Tromsø); холекальциферол 4000 МО (100 мкг) щодня (дослідження D2d); або ельдекальцитол (синтетичний аналог кальцитріолу) 0,75 мкг щодня (дослідження DPVD) порівняно з відповідними плацебо. Випробування мали низький ризик упередженості.

У дослідженні Tromsø випадковим чином розподілили 511 учасників, набраних протягом 2008-2010 рр. у Норвегії, в дослідженні D2d

випадковим чином розподілили 2423 учасників, набраних протягом 2013-2016 рр. у Сполучених Штатах Америки, і в дослідженні DPVD випадковим чином розподілили 1256 учасників, набраних протягом 2013-2015 рр. у Японії.

Усі 4190 учасників трьох випробувань надали дані для метааналізу. Учасники були випадковим чином розподілені на прийом вітаміну D ($n=2097$) або плацебо ($n=2093$). Жінками були 44% досліджуваних. На початку дослідження середній вік учасників становив 61 рік, середній індекс маси тіла (ІМТ) – 30 кг/м², середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові – 63 нмоль/л (25 нг/мл).

Первинним результатом був час до події для вперше виниклого ЦД. Вторинними результатами були регресія до нормальної регуляції глюкози та побічні явища.

Д ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ

За середній період спостереження 3,0 року новий ЦД виник у 475 із 2097 (22,7%) учасників у групі вітаміну D та в 524 із 2093 (25,0%) осіб у групі плацебо (8,42 та 9,50 події на 100 людино-років відповідно).

У нескорегованому аналізі намірів до лікування коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,88 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,99) (рис. 1, 2).

Після поправки на початковий вік, стать, ІМТ, расу та рівень глікованого гемоглобіну коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85 (ДІ 0,75-0,96). Абсолютне зниження ризику для вітаміну D порівняно з плацебо становило 3,3% (ДІ 0,6-6,0%), а кількість, яку потрібно було лікувати, – 30.

У вторинному аналізі, який цензурував подальше спостереження, коли учасник припинив прийом пробних таблеток, почав використовувати ліки від діабету або для зниження ваги чи приймав додатковий вітамін D у дозі понад 1000 МО/день поза межами дослідження, первинний результат відзначався в 447 учасників у групі вітаміну D та в 505 осіб у групі плацебо (8,26 та 9,61 події на 100 людино-років відповідно). Нескорегований коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85, скорегований – 0,83 (рис. 1).

Д АНАЛІЗ ПІДГРУП

Вплив вітаміну D на новий діабет не відрізнявся за базовим віком, статтю, ІМТ, расовою приналежністю, глікемічним ризиком або загальним споживанням кальцію з харчових добавок. Серед 224 учасників із вихідним рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові <30 нмоль/л (<12 нг/мл) коефіцієнт ризику в групі вітаміну D становив 0,58 (рис. 2).

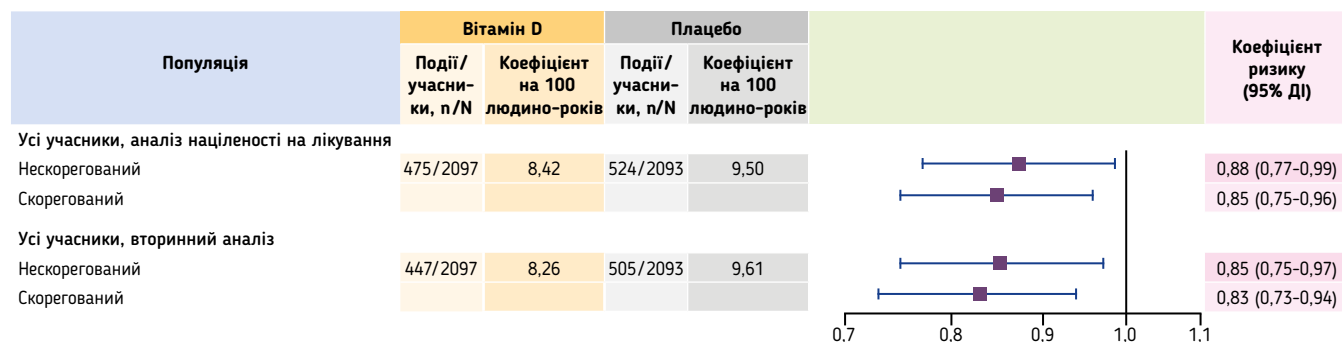


Рис. 1. Вплив вітаміну D на вперше виниклий ЦД у дорослих із предіабетом

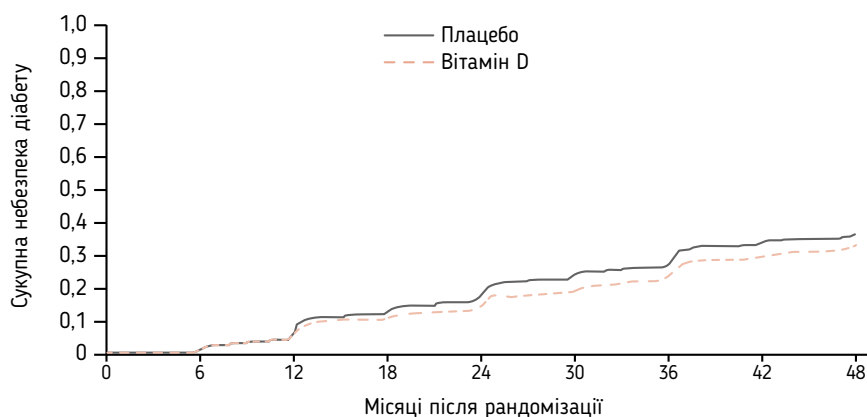


Рис. 2. Криві захворюваності на вперше виниклий ЦД серед дорослих із предіабетом: аналіз націленості на лікування



РІВЕНЬ 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ D ТА РИЗИК ДІАБЕТУ

У двох дослідженнях із застосуванням холекальциферолу (Tromsø та D2d) спостерігалася статистично значуща взаємодія між кумулятивним середнім рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові під час дослідження та призначенням лікування (холекальциферол або плацебо) щодо ризику розвитку ЦД ($P < 0,001$) [2, 3].

Серед учасників, призначених для прийому холекальциферолу, коефіцієнт ризику ЦД серед тих, хто підтримував під час дослідження середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові від 100 до 124 нмоль/л (40-50 нг/мл) ($n=400$) і ≥ 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) ($n=472$), під час подальшого спостереження становив 0,38 та 0,24 відповідно порівняно з учасниками, які підтримували рівні від 50 до 74 нмоль/л (20-29 нг/мл) ($n=114$).

Абсолютне зниження ризику через 3 роки становило 11,4% (ДІ 4,6-18,3%) та 18,1% (ДІ 11,7-24,6%) відповідно. Серед учасників, які приймали плацебо, коефіцієнти ризику розвитку ЦД за кумулятивним середнім значенням сироваткового 25-гідроксिवітаміну D у ході дослідження не були статистично значущими (рис. 3).

Загалом вітамін D знизив ризик розвитку ЦД на 15% у скорегованих аналізах із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 3,3%.

Ефект вітаміну D не відрізнявся у визначених підгрупах. Серед учасників групи вітаміну D, які під час дослідження підтримували середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові щонайменше 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) порівняно з 50-74 нмоль/л (20-29 нг/мл), під час подальшого спостереження холекальциферол знизив ризик ЦД на 76% із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 18,1%.



РЕГРЕСІЯ ДО НОРМАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГЛЮКОЗИ

Окрім затримки прогресування діабету, регресія до нормальної регуляції глюкози також важлива, оскільки еуглікемія (стан, коли концентрація глюкози в крові натщесерце перебуває в межах нормального діапазону) пов'язана з меншою поширеністю мікросудинних захворювань, нефропатії та ретинопатії порівняно з предіабетом, головним чином через нижчу експозицію глікемії з часом [33].

Під час останнього відвідування учасники, які отримували вітамін D, мали на 30% більше шансів на регресію до нормальної регуляції рівня глюкози, ніж ті, хто отримував плацебо. Отже, при оцінці загальної користі вітаміну D до меншого ризику прогресування предіабету до ЦД слід додати вищу ймовірність регресії до нормальної регуляції глюкози.



БІОАКТИВАЦІЯ ВІТАМІНУ D Й ОЖИРІННЯ

Є докази того, що ожиріння пригнічує біоактивацію вітаміну D через ген CYP2R1, що кодує фермент 25-гідроксилазу [29, 30]. Це призводить до зниження вироблення 25-гідроксिवітаміну D, до того ж втрата ваги підвищує експресію CYP2R1 [30].

У двох дослідженнях із застосуванням холекальциферолу [2, 3], який потребує активації спочатку CYP2R1, а потім CYP27B1 (гена, що кодує білок 25-гідроксивітамін-D-1 α -гідроксилазу, який бере участь у другому етапі активації вітаміну D у нирках), було продемонстровано, що учасники з початковим ІМТ нижче медіани (31,3 кг/м²) мали на 26% нижчий ризик діабету з холекальциферолом порівняно

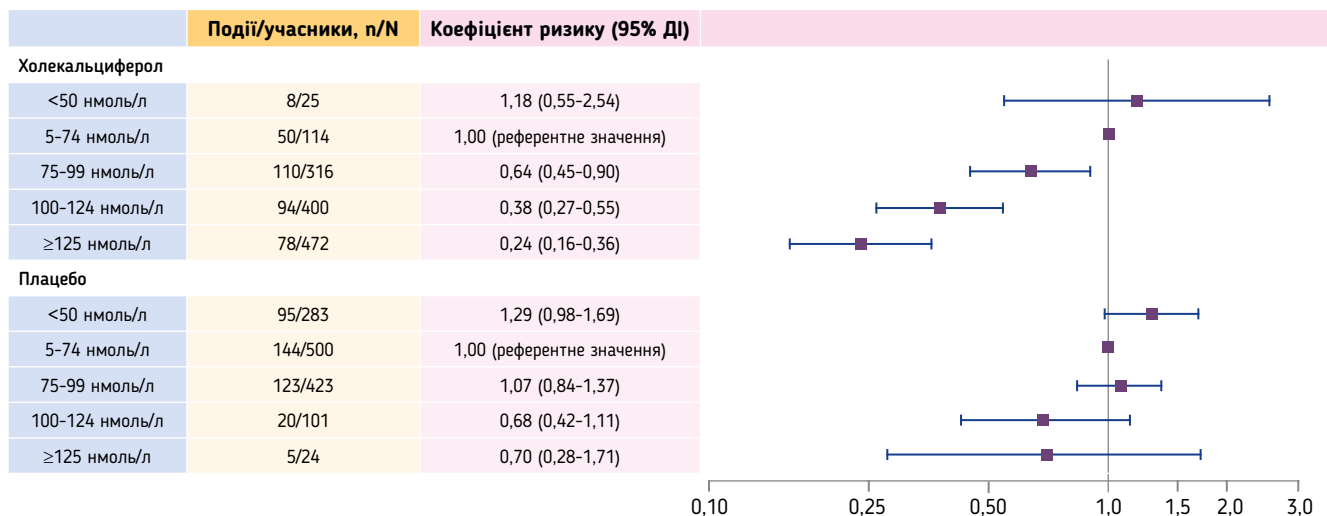


Рис. 3. Вплив холекальциферолу на ризик розвитку ЦД у дорослих із предіабетом відповідно до кумулятивного середнього рівня 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові

з плацебо, тоді як серед учасників з ІМТ на рівні або вище медіани ефекту не було.

Навпаки, в дослідженні DPVD, де використовувався активний аналог вітаміну D, який не потребує гідроксильовання за допомогою CYP2R1 або CYP27B1 [4], не спостерігалось модифікації ефекту за базовим ІМТ.

Указані результати свідчать про те, що вплив вітаміну D на ризик розвитку ЦД опосередковується його перетворенням на 25-гідроксिवітамін D за допомогою CYP2R1, який переважно експресується в печінці, а також у багатьох інших тканинах, у тому числі в β-клітинах підшлункової залози [31], і згодом на 1,25-дигідроксिवітамін D за допомогою CYP27B1 у β-клітинах нирок і підшлункової залози тощо [32].

Це може пояснити, чому холекальциферол діє на худих людей із предіабетом із незмінною біоактивністю CYP2R1, але менш ефективно на людей із надмірною вагою або ожирінням, які не здатні повністю перетворити вітамін D на 25-гідроксिवітамін D, тим самим зменшуючи вплив β-клітин підшлункової залози на корисні ефекти повністю активованої молекули вітаміну D.



БЕЗПЕКА

Клінічно значущі побічні ефекти, як-от камені в нирках, гіперкальціємія та гіперкальціурія, були зареєстровані в кожному з трьох досліджень, які було включено до метааналізу. Ці події були рідкісними (1,3% для каменів у нирках, 0,4% для гіперкальціємії та 0,8% для гіперкальціурії), і в комбінованому аналізі не було статистично значущих відмінностей між групами вітаміну D і плацебо. Холекальциферол у дозі 4000 МО/день добре переносився, а загальні побічні ефекти спостерігалися рідше в групі вітаміну D порівняно з плацебо [25].



ВИСНОВКИ

IPD-метааналіз трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, спеціально розроблених для профілактики ЦД 2-го типу, виявив, що вітамін D у людей із предіабетом був корисним у зниженні ризику ЦД та збільшенні ймовірності регресії до нормальної регуляції глюкози.

Об'єднання результатів цих трьох досліджень є доцільним, оскільки фізіологічні ефекти холекальциферолу й ельдекальцитолу не змінюватимуться, враховуючи те, що кінцевим продуктом шляху біосинтезу вітаміну D для холекальциферолу є кальцитріол. Це підтверджується надзвичайно подібним відносним зниженням ризику вперше виниклого ЦД, про яке повідомлялося в кожному дослідженні окремо (від 10 до 13%) [2-4]. Своєю чергою, при об'єднанні даних окремих учасників досліджень, включених до метааналізу, вітамін D знижив ризик діабету на 12 і 15% відповідно в нескорегованому та скорегованому аналізах намірів до лікування.

Серед учасників, які отримували холекальциферол, досягнення та підтримка вищих рівнів 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові (125-150 нмоль/л, або 50-60 нг/мл) сприяли поступовому зниженню ризику діабету.

Хоча ступінь відносного зниження ризику діабету з вітаміном D є невеликим (15%) порівняно з іншими стратегіями профілактики ЦД (58% з інтенсивною зміною способу життя та 31% із метформіном у дослідженні «Програма профілактики діабету») [22], 3-річне абсолютне зниження ризику становило 3,3%. Екстраполяція цих даних на більш ніж 374 мільйони дорослих у всьому світі, які мають предіабет, демонструє, що недорогі добавки вітаміну D можуть затримати розвиток ЦД у понад 10 мільйонів людей.

Література

Pittas A.G., et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2023; 176 (3): 355-363. doi: 10.7326/M22-3018.

ФЕНОФІБРАТ У ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ВЕБІНАРУ)

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

У липні 2023 року Громадською спілкою «Всеукраїнський альянс офтальмологів» було проведено онлайн-вебінар «DiabEyes: складний пазл діабету» з трансляцією на Youtube-каналі Всеукраїнського альянсу офтальмологів (<http://ophthalmic-ischool.com>).



Захід розпочала *заслужена лікарка України, експертка Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Офтальмологія», завідувачка кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), докторка медичних наук, професорка Оксана Петрівна Вітовська.*

Кількість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та, відповідно, діабетичною ретинопатією (ДР) неухильно зростає. ДР є однією з провідних причин слабкості та сліпоти в усьому світі. За даними 2015 року, цей стан діагностовано в кожного третього пацієнта з ЦД у світі, що становить близько 145 млн осіб. У 45 млн осіб спостерігалася ДР

із загрозою втрати зору [1]. Велика проблема полягає в тому, що в Україні кожен другий випадок ДР не діагностується, а це значно збільшує ризики для таких пацієнтів. Гіподіагностика переважно пов'язана з тим, що пацієнти відзначають зниження зору тільки тоді, коли в процес втягується макулярна ділянка чи відбувається великий преретинальний кроволив у склоподібне тіло з вираженими або навіть грубими проліферативними змінами. Це обумовлює важливість регулярного скринінгу ДР, який проводиться за допомогою офтальмоскопії (рис. 1).

За класифікацією Міжнародної ради офтальмології (2017), ДР поділяють на 4 стадії: непроліферативна ДР (НПДР) легкого та помірного ступеня, тяжка НПДР і проліферативна ДР (ПДР) [2].

Лікування НПДР легкого ступеня передбачає компенсацію вуглеводного обміну, нормалізацію

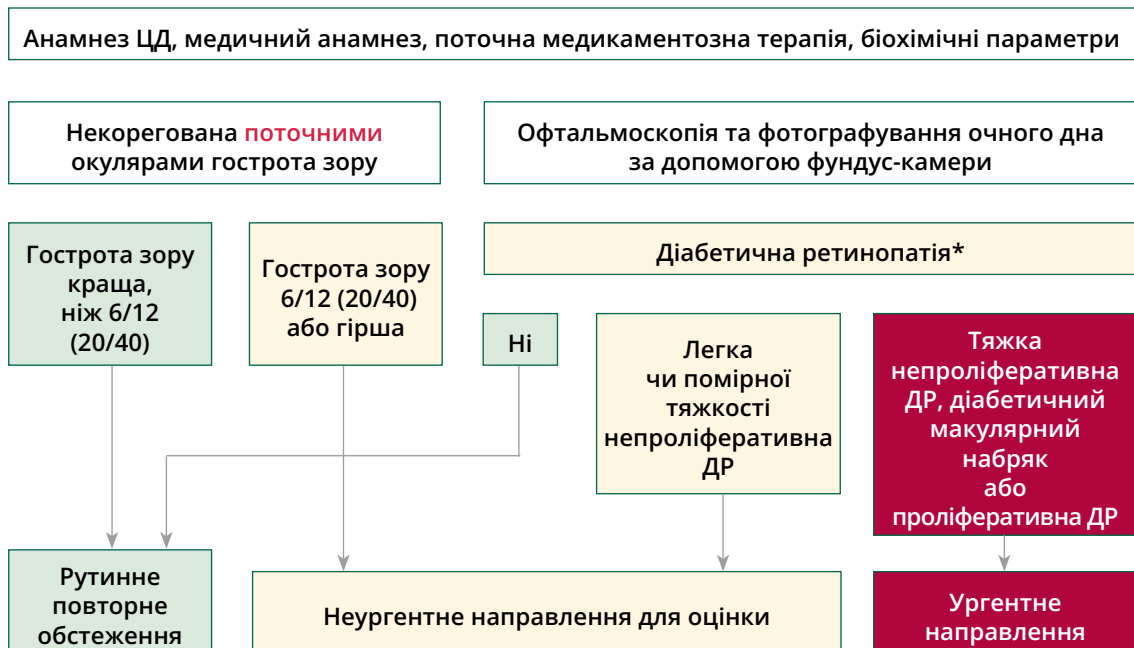


Рис. 1. Алгоритм проведення скринінгу щодо ДР [2]

Примітка. * Потрібно оптимізувати терапію; глікемічний контроль, контроль артеріального тиску та ліпідів.

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

ДИВИСЬ У МАЙБУТНЄ

для достовірного зниження прогресування
діабетичної ретинопатії^{*1,2}



- Знижує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF)¹⁻³ і неоваскуляризацію сітківки^{*3,4,5}
- Зменшує апоптоз пігментного епітелію сітківки, проникність судин^{*1,4} і ймовірність розвитку макулярного набряку²

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. Показання. Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. Протипоказання. Печінкова недостатність (включаючи білірну цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотосенситивна реакція або фототоксичні реакції у період лікування фібратом або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакції гіперчутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендється зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При спільному застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає незанизимим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. Особливо застосування. Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділяти увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіж) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням сльозу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-ізоамальтази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Спосіб застосування та дози. Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягнута адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Фенофібратом слід припинити, якщо пацієнту потрібно рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлено і відсутні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Частотою $\geq 1/100$. Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гемоглобіну в крові (серйозне підвищення рівня гемоглобіну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 ммоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом). Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гемоглобіну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурне/Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 25.02.2023. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг. 2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97. 3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38. 4. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24. 5. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії, *експериментальні дані.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Репринт підготовлений на замовлення ТОВ «Абботт Україна».

UKR2221238-2

 **Abbott**

ЛІПІДОЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ

- Активація Apo A1:
↓ вільних жирних кислот
- Запобігання пошкодженню ендотелію
- ↓ фосфоліпази A2

ЛІПІДОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ

- Зниження синтезу VEGF
- Запобігання апоптозу
- Нейропротекція
- Протизапальна й антиангіогенна активність
- Зниження проникності гематоретинального бар'єра
- Антиагрегантний ефект

Рис. 2. Механізми впливу фенофібрату на прогресування ДР

артеріального тиску, контроль і корекцію реологічних властивостей крові та функції нирок, застосування антиоксидантів. Помірно тяжка й тяжка НПДР можуть потребувати лазерної коагуляції, яка є ефективною в 70-80% випадків. Що стосується ПДР, то при ній ефективність лазерної коагуляції становить 40-50%; застосовуються також локальна терапія (глюкокортикоїди, ферменти, анти-VEGF-терапія [VEGF – фактор росту ендотелію судин]) і хірургічні втручання [3].

Однак, за даними дослідження Steno-2, через 8 років спостереження ДР прогресує в кожного другого пацієнта з ЦД 2-го типу, незважаючи на інтенсивну багатофакторну терапію [4, 5].

Важливим чинником переходу від НПДР до ПДР є дисбаланс між проангіогенними й антиангіогенними факторами, який спричиняє порушення гематоретинального бар'єра та непродуктивний ангиогенез. У результаті цих процесів відбуваються неоваскуляризація й макулярний набряк.

Для запобігання розвитку та прогресуванню ДР доцільно застосовувати фенофібрат (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), який має цілий спектр механізмів дії. Ці механізми можна поділити на ліпідозалежні та ліпідонезалежні (рис. 2) [6].

Ефективність фенофібрату в лікуванні ДР доведено в масштабних тривалих клінічних дослідженнях. Наприклад, у дослідженнях ACCORD Eye та FIELD було продемонстровано зменшення прогресування ДР під впливом цього препарату на 60%. Фенофібрат має нейропротекторну дію, оскільки запобігає ранній втраті шару нервових волокон сітківки в пацієнтів із ЦД 2-го типу [7]. Доведено, що додавання фенофібрату до стандартного протоколу терапії діабетичного макулярного набряку (ДМН) сприяє зменшенню товщини центральної зони сітківки.

Загалом фенофібрат є унікальною молекулою, яка має терапевтичний вплив за низки офтальмологічних захворювань: ДР, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, центральної серозної хоріоретинопатії, субретинального фіброзу, хвороб рогівки. Застосування фенофібрату в дозі 145 мг/добу при ДР включено до рекомендацій провідних

фахових товариств світу: Американської діабетологічної асоціації, Королівського офтальмологічного коледжу Великої Британії, Канадської діабетологічної асоціації, Міжнародної федерації діабету.



Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), докторка медичних наук Любов Костянтинівна Соколова

ЦД є загальносвітовою пандемією, однак, на жаль, Україна в наш час набуває нового досвіду – досвіду наростання поширеності ЦД у зв'язку з військовою та зумовленим нею стресом. Тривалий хронічний стрес збільшує рівні кортизолу й адреналіну, що призводить до підвищення глікемії та гіперхолестеринемічних розладів. Паралельно зі зростанням поширеності ЦД зростає й поширеність його ускладнень.

Пацієнтам із ЦД 2-го типу, який упродовж років залишався не діагностованим, притаманна висока ймовірність поширеної ДР уже на момент установлення діагнозу. Тому ці хворі обов'язково мають одразу пройти первинне розширене та всебічне обстеження очей.

Чинниками ризику прогресування ДР виступають незадовільний глікемічний контроль, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, паління, вік >60 років, тривалість ЦД >10 років, ожиріння, вагітність, хронічна хвороба нирок, інсулінотерапія. Головним чинником ризику, що асоціюється з розвитком ДР, є тривалість ЦД. ПДР розвивається у 2% пацієнтів із ЦД 2-го типу та тривалістю діабету до 5 років і у 25% пацієнтів із тривалістю діабету ≥25 років (American Academy of Ophthalmology, 2017).

Заходи лікування та профілактики ДР включають цукро- й ліпідознижувальну терапію, застосування фенофібрату (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), антиагрегантну/антикоагулянтну терапію, лазерну фотокоагуляцію, інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-препаратів, вітректомію.

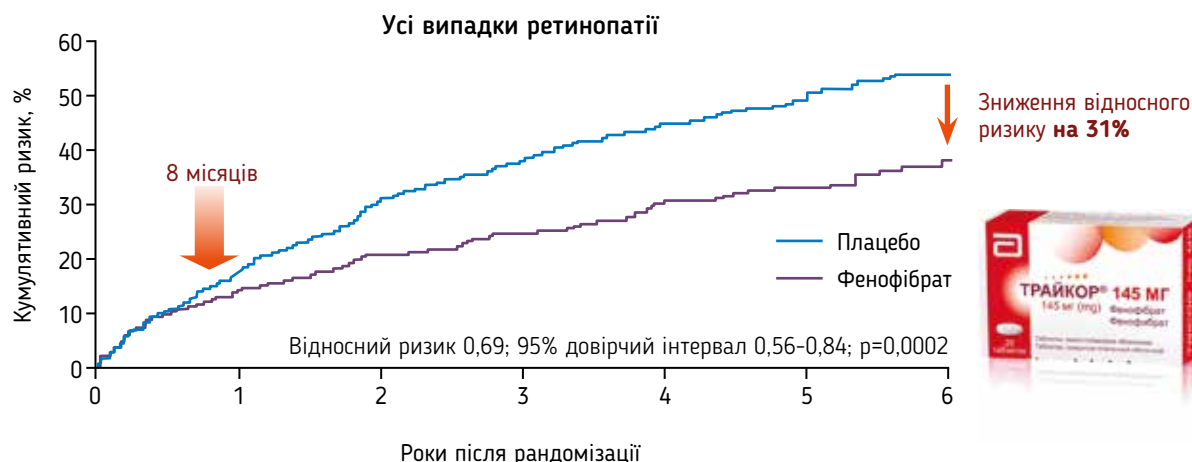


Рис. 3. Зниження потреби в лазерній терапії в пацієнтів із ДР, за даними дослідження FIELD [9]

Відповідно до рекомендацій із гіполіпідемічної терапії в пацієнтів з ендокринологічними захворюваннями (2020), у дорослих із ЦД 2-го типу, які приймають статини та мають резидуальний рівень тригліцеридів $>1,7$ ммоль і щонайменше два додаткові чинники ризику або чинники, які підсилюють ризик, для зменшення кардіоваскулярного ризику рекомендовано застосовувати етиловий естер ейкозапентаєнової кислоти (4 г/добу). Якщо цей препарат недоступний, доцільно застосовувати фенофібрат. У дорослих із ЦД 2-го типу та ДР із метою сповільнення прогресування ретинопатії рекомендовано застосовувати фібрати незалежно від рівня тригліцеридів [8].

Фенофібрат здатний зменшувати потребу в лазерних втручаннях, на які не завжди готовий пацієнт (рис. 3).

Метаболічні ефекти фенофібрату є надзвичайно багатогранними та включають ліпідні й неліпідні. До ліпідних ефектів належать зниження тригліцеридів, підвищення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і модифікація дрібних щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а до неліпідних (плейотропних) – зниження рівня сечової кислоти, підвищення чутливості до інсуліну, зниження вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 і -6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , білка хемотаксису моноцитів тощо), підвищення рівня адипонектину, зниження вмісту фібриногену й експресії циклооксигенази-2, протидія капілярорегенезу завдяки зменшенню експресії VEGF, блокада альдозоредуктази, зменшення вазоспазму завдяки зниженню ендотеліну, запобігання апоптозу ендотелію й індукованій альдостероном гіпертрофії міокарда, антиоксидантна дія.

У зв'язку з таким широким спектром різнопланових ефектів у пацієнтів із ЦД 2-го типу фенофібрат застосовується й у інших цілях. Зокрема,

при діабетичній хронічній хворобі нирок фенофібрат зменшує ймовірність мікроальбумінурії, сприяє регресу мікроальбумінурії до нормоальбумінурії, протидіє прогресуванню мікроальбумінурії до макроальбумінурії, запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації. При діабетичній нейропатії фенофібрат знижує частоту ампутацій нижніх кінцівок.

Отже, фенофібрат у разі ЦД дає змогу ліквідувати й офтальмологічні, й інші ускладнення діабету або запобігати їх прогресуванню.



*Професорка кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), докторка фармацевтичних наук
Наталія Анатоліївна Цубанова*

За останні декади ми спостерігаємо експоненційне зростання захворюваності та поширеності ЦД 2-го типу й ожиріння. Значною мірою ця ситуація зумовлена неправильним харчуванням і надмірним вуглеводним навантаженням. Порушення вуглеводного обміну тісно асоціюються з порушеннями ліпідного обміну, а саме з виникненням проатерогенної дисліпідемії, основними характеристиками якої є зниження вмісту протекторних ЛПВЩ та збільшення вмісту ЛПНЩ і тригліцеридів (атерогенна тріада).

Поширеним ускладненням ЦД є ДР, яка виникає внаслідок окисного стресу, нейродегенерації та вазоконстрикції – несприятливих наслідків гіперглікемії та патологічної перебудови метаболічних шляхів. Однією з тактик запобігання прогресуванню ДР є суворий контроль ліпідного профілю за допомогою фармакотерапії. Профілактична гіполіпідемічна терапія має застосовуватися

в усіх пацієнтів із ЦД 2-го типу віком понад 45 років, а за наявності додаткових чинників ризику чи обтяженого анамнезу – і понад 40 років. Основними двома групами сучасних ліпідознижувальних препаратів є статини й фібрати. Дія статинів переважно спрямована на зниження вмісту ЛПНЩ та підвищення вмісту ЛПВЩ, натомість фібрати зменшують рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Фенофібрат належить до третього покоління фібратів, які є безпечнішими й ефективнішими за більш давні препарати (клофібрат, гемфіброзил, безафібрат). Оригінальний фенофібрат в Україні представлений препаратом Трайкор® 145 мг (Abbott Healthcare, Нідерланди).

Фенофібрату притаманні абсолютно відмінні від інших молекул механізми дії, які пов'язані з активацією похідними фіброєвої кислоти деяких факторів транскрипції генів, зокрема α -пероксисомальних проліфератор-активованих рецепторів (PPAR- α). Ці рецептори локалізуються в тканинах, які метаболізують жирні кислоти, тобто в печінці, нирках, серці та м'язах. Зв'язуючись із PPAR- α , фенофібрат активує катаболізм багатих на тригліцериди ліпідних частинок (хіломікронів, ЛПДНЩ). Отже, фенофібрату властива високоселективна дія, спрямована на активацію ліполізу та ліпопротеїнілази. Остання забезпечує синтез аполіпопротеїнів A1 і A2 – складників антиатерогенних ЛПВЩ.

Згідно з даними низки досліджень фенофібрат знижує рівень тригліцеридів на 30-50%, підвищує вміст ЛПВЩ на 20%, а також зменшує кількість дрібних щільних частинок ЛПНЩ [10, 11].

Крім вираженого гіполіпемічного ефекту, фенофібрату притаманні інші клініко-фармакологічні властивості, які дійсно роблять його унікальним. Серед цих властивостей – протизапальна й антиоксидантна дії, здатність покращувати функцію ендотелію, зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД 2-го типу та гіпертригліцеридемією, протидія прогресуванню діабетичних мікро- й макроангіопатій, а також ДР [6].

За різними статистичними даними, ДР спостерігається в 3-15% пацієнтів із ЦД. Підрахунки експертів свідчать, що через 20 років ДР матимуть 100% хворих на ЦД 1-го типу та 80% хворих на ЦД 2-го типу [12, 13]. Вагома причина такої високої поширеності цього ускладнення – відсутність своєчасного превентивного лікування. Препарат Трайкор® 145 мг має патогенетичну дію при ДР (рис. 4), тому його застосування при ЦД 2-го типу покликане вирішити цілий спектр проблем пацієнта: від гіпертригліцеридемії до профілактики ретинальних ускладнень.

Ефективність фенофібрату при ДР підтверджено в низці клінічних досліджень. Зокрема, J.E. Noonan і співавт. [6] стверджують, що фенофібрат регулює експресію різноманітних генів, забезпечуючи позитивні ефекти щодо контролю ліпідів, запалення, ангіогенезу й апоптозу клітин – факторів розвитку та прогресування ДР. Окрім того, фенофібрат протидіє окисному стресу, який також бере участь в ушкодженні сітківки при ЦД [16].

Важливою характеристикою фенофібрату є його відмінний профіль безпеки. Частка пацієнтів, що вибули з клінічних досліджень через зумовлені фенофібратом побічні ефекти, не відрізняється

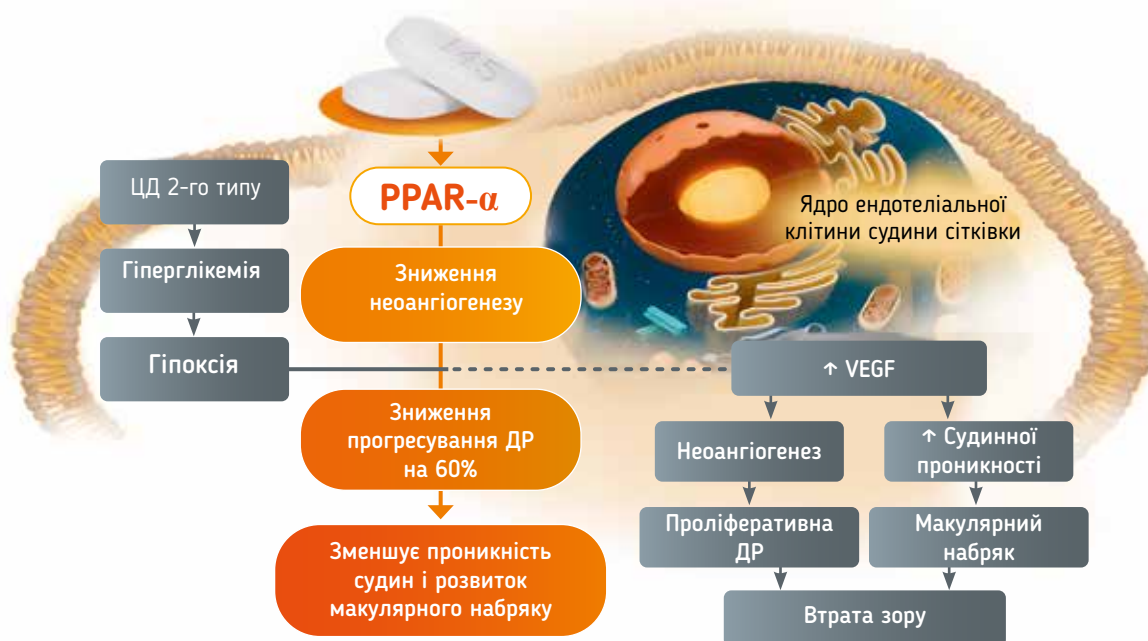


Рис. 4. Трайкор® 145 мг у превентивному лікуванні ДР (адаптовано з: M. Falcao та співавт. [14])

від показників плацебо [17] (Ginsberg H.N. et al., 2010).

Відповідно, призначення фенофібрату (Трайкор® 145 мг) доцільне для пацієнтів з ожирінням, метаболічним синдромом і ЦД. Трайкор® 145 мг протидіє прогресуванню ДР та інших діабетичних ускладнень.



Лікар-офтальмолог, ретинолог, лазерний хірург Вадим Геннадійович Печерій

ДР являє собою зумовлену ЦД мікроангіопатію судин сітківки, яка в термінальній стадії призводить до повної втрати зору. Опитування пацієнтів, яким щойно було встановлено діагноз ЦД, свідчить, що зниження та/або втрата зору турбує їх найбільше (навіть більше, ніж кардіологічні ускладнення діабету).

ДР є найпоширенішою причиною сліпоти майже в усьому світі. Зверніть увагу на слово «майже»: в Англії та Вельсі ДР уже не посідає перше місце серед причин втрати зору завдяки впровадженню ефективних напівавтоматизованих систем скринінгу.

Для виявлення ДР можуть використовуватися пряма й непряма офтальмоскопія, а також застосунки для смартфона та спеціальні недорогі лінзи. Золотим стандартом діагностики ДР натеper є біомікроофтальмоскопія з використанням безконтактних лінз. Якщо ж нам потрібно задокументувати виявлені зміни чи скористатися телемедичними технологіями, доцільно застосовувати фундускамери або ретинальні камери. Своєю чергою,

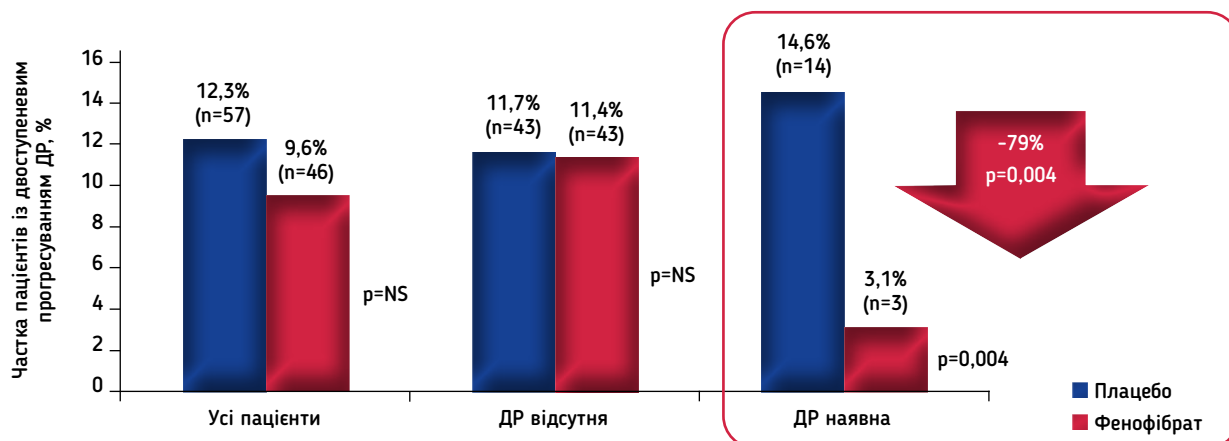
для діагностики ДМН використовують оптичну когерентну томографію.

Незалежно від форми та стадії ДР основою її лікування є компенсація вуглеводного обміну, нормалізація рівня артеріального тиску й усунення проатерогенної дисліпідемії. На жаль, у разі ДР нерідко застосовують недоказові методи (вітаміни групи В, α -ліпоєву кислоту, гемодериват крові телят), хоча єдиним препаратом, який продемонстрував ефективність щодо запобігання розвитку ДР у осіб із ЦД 2-го типу, є фенофібрат.

У пацієнтів із ПДР і високим ризиком втрати зору або з тяжкою НПДР стандартом лікування є проведення панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) сітківки за допомогою зеленого (532 нм) або жовтого (577 нм) лазера. Експозиція може бути класичною (100 мс) або патерновою (20-30 мс). Зона втручання має охоплювати ділянку від судинних аркад хоча би до екватора очного яблука. ПРЛК забезпечує значне уповільнення прогресування ретинопатії, стабілізацію або регрес видимих діабетичних змін та у 2,5 рази зменшує кількість пацієнтів, які протягом життя зіткнуться зі слабкозорістю або сліпотою. Слід пам'ятати, що ПРЛК не призначена для лікування ДМН. У разі останнього класична лазерна коагуляція («решітка ETDRS») здатна забезпечити лише стабілізацію або сповільнення втрати зорових функцій. Лазерна коагуляція може бути доцільною лише при ДМН без залучення центральної частини макули, при складнощах у моніторингу стану пацієнта, при резистентності до інших видів лікування та за неможливості проведення чи відмови пацієнта від інших видів лікування.

На ранніх стадіях ДР ефективним є застосування фенофібрату (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), який має цілий спектр ліпідозалежних

Офтальмологічне субдослідження FIELD: відносний ризик двоступеневого прогресування ДР у разі застосування фенофібрату порівняно з плацебо



Дані результатів узгоджуються з результатами дослідження ACCORD Eye, в якому фенофібрат запобігав прогресуванню ДР більшою мірою в пацієнтів зі вже наявною ДР

Рис. 5. Зменшення ризику прогресування ДР на тлі прийому фенофібрату

і ліпідонезалежних сприятливих впливів. Показано, що фенофібрат знижує вміст у сироватці крові інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлин- α та VEGF. Доказова база фенофібрату ґрунтується на результатах масштабних досліджень ACCORD Eye та FIELD, які однозначно підтвердили здатність цього препарату протидіяти прогресуванню ДР (рис. 5) [9, 17].

Доведено, що фенофібрат знижує потребу в інтравітреальному введенні інгібіторів ангиогенезу на 27%, а додавання цього препарату до стандартного лікування ДМН достовірно покращує результати терапії (центральна товщина макули зменшується на 31,5% проти 21,1% у групі рутинного лікування) [18]. Велике популяційне дослідження (n=150 252, тривалість спостереження – 17 років) також підтвердило, що застосування фенофібрату зменшує ризик розвитку ДР, асоційованої із загрозою втрати зору [19].

Фенофібрат діє комплексно: і на мікросудинному, і на макросудинному рівні, зменшуючи кількість не-травматичних ампутацій ніг і випадків діабетичної хвороби нирок. Австралія 2013 року стала першою країною, де в інструкції препарату в показаннях до застосування з'явилася ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу, після цього провідні офтальмологічні товариства (Великої Британії, Канади, США) у своїх рекомендаціях вказують на доцільність застосування

фенофібрату для зменшення швидкості прогресування ДР, у Великій Британії фенофібрат також рекомендований для уповільнення прогресування ДМН.

Слід зауважити, що ефект фенофібрату розвивається поступово, на тлі тривалого прийому препарату, й опосередковується компенсацією ЦД, наявністю супутніх захворювань і вживанням інших медикаментів. Варто зазначити, що фенофібрат за наявності встановленого діагнозу ДР може призначити спеціаліст будь-якої спеціальності: офтальмолог, ендокринолог, кардіолог, сімейний лікар та ін.

Отже, враховуючи неухильне зростання захворюваності на ЦД, втрата зору внаслідок ДР може стати ще важчим з економічного погляду тягарем для країни. Фенофібрат має здатність запобігати прогресуванню ДР незалежно від контролю ліпідів завдяки наявності ліпідонезалежного механізму (зниження VEGF, апоптозу, запалення, несприятливого впливу на ендотелій сітківки та нейропротекція) й ліпідопосередкованої дії. Офтальмологи та клініцисти мають можливість додаткового використання фенофібрату для запобігання прогресуванню ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних захворювань незалежно від їхнього вихідного рівня ліпідів, інтенсивності глікемічного контролю або тривалості ЦД.

Література

1. *Здоров'я очей та цукровий діабет. Посібник для медичних працівників. IDF та фонд Фреда Холлоуза. – Брюссель, Бельгія. 2017. – 40 с.*
2. *International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. ICO; Updated 2017: 1-40.*
3. *International Council of Ophthalmology | Стандарты по диабетической ретинопатии. ICO January 2014.*
4. *Gaede P., et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999; 353: 617-622.*
5. *Gaede P., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 383-393.*
6. *Noonan J.E., et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on DR and other microvascular end points in patients with diabetes. Diabetes. 2013 Dec; 62 (12): 3968-3975.*
7. *Shi R., et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a metaanalysis and systematic review. Int. J. Ophthalmol. 2018; 11 (2): 287-295.*
8. *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020; 105 (12): 3613-3682.*
9. *Keech A.C., et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370 (9600): 1687-1697.*
10. *Koh K.K., Oh P.C., Sakuma I., Lee Y., Han S.H., Shin E.K. Vascular and metabolic effects of omega-3 fatty acids combined with fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. International Journal of Cardiology. 2016 Oct; 221: 342-346.*
11. *Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. Vascular Health and Risk Management. 2008; 4 (5): 991-1000.*
12. *King H., Aubert R., Herman W. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998; 21: 1414-1431.*
13. *Cho N.H., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice. 2018; 138: 271-281.*
14. *Falcao M., et al. Diabetic retinopathy: understanding pathologic angiogenesis and exploring its treatment options. The Open Circulation and Vascular Journal. 2010, 3: 30-42.*
15. *Kollias A.N., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. Deutsches Ärzteblatt. 2010; 107 (5): 75-84.*
16. *Hsu Y.J., Lin C.W., Cho S.L., Yang W.S., Yang C.M., Yang C.H. Protective effect of fenofibrate on oxidative stress-induced apoptosis in retinal-choroidal vascular endothelial cells: implication for diabetic retinopathy treatment. Antioxidants. 2020; 9 (8): 712.*
17. *The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. Engl. J. Med. 2010 July 15; 363 (3): 233-244.*
18. *Srinivasan S., Hande P., Shetty J., Murali S. Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema. Indian J. Ophthalmol. 2018 Jan; 66 (1): 98-105.*
19. *Frank R.N. Use of fenofibrate in the management of diabetic retinopathy – large population analyses. JAMA Ophthalmol. 2022; 140 (5): 533.*

СИНДРОМ АПНОЕ УВІ СНІ В ПРАКТИЦІ ЕНДОКРИНОЛОГА. ЧОМУ ВАЖЛИВИЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД?

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

За результатами проведеного в Європі дослідження SHIP-Trend, поширеність помірного-тяжкого синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС) у загальній популяції становить 30% серед чоловіків і 13% серед жінок [1]. Інтермітивна гіпоксія, зумовлена СОАС, призводить до низки несприятливих змін, які підвищують ризик смерті, серцево-судинних подій, легеневих, нейрокогнітивних та інших ускладнень [2]. Ендокринні розлади асоціюються з високою частотою СОАС [3]. У цьому огляді обговорюються клінічна значущість СОАС, двобічні зв'язки між СОАС та ендокринними розладами, сучасні підходи до лікування з акцентом на мультидисциплінарний підхід.

ОАС: ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕХАНІЗМИ

Розрізняють чотири основні типи апное уві сні (табл. 1) [4]. Надалі розглядатиметься обструктивне апное уві сні (ОАС) – найпоширеніший у клінічній практиці тип, що часто асоціюється з ендокринною патологією. У таблиці 2 підсумовано термінологію, важливу для діагностики ОАС.

ТАБЛИЦЯ 1. Основні типи апное уві сні [4]

Тип	Основні характеристики
1. ОАС	Повне припинення (апное) або тимчасове зменшення дихання (гіпопное) на тлі збереженого чи навіть посиленого дихального зусилля. Найпоширеніший тип у клінічній практиці
Гіповентиляція уві сні	Розлад сну, що характеризується значною гіперкапнією та гіпоксемією під час сну. Трапляється морбідним ожирінням, обструктивним або рестриктивним захворюванням легень. Такі випадки зазвичай потребують термінового обстеження
2. Центральне апное уві сні	Повне припинення або тимчасове зменшення дихання з відсутністю дихального зусилля. Притаманне пацієнтам із неврологічними хворобами або внаслідок зловживання наркотичними чи психоактивними речовинами, а також під час перебування на значній висоті
3. Дихання Чейна – Стокса	Дихання за типом наростання – спадання, між якими спостерігається центральне апное. Притаманне пацієнтам із серцевою недостатністю або цереброваскулярними хворобами
4. Змішане (комплексне) апное уві сні	Збереження або поява центральних апное/гіпопное під час лікування безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP), яке сприяло зникненню ОАС. Трапляється приблизно в 10% пацієнтів з ОАС, які отримують CPAP

ТАБЛИЦЯ 2. Визначення понять, пов'язаних з ОАС [5]

Апное	Подія тривалістю ≥ 10 секунд, яка характеризується обструктивним диханням із повною обструкцією ВДШ (залишковий потік повітря $< 20\%$ від попереднього періоду стабільного дихання, тобто зменшення потоку повітря $> 80\%$)
Гіпопное	Подія тривалістю ≥ 10 секунд, яка характеризується зменшенням повітряного потоку на 20-70% від попереднього періоду стабільного дихання
RERA (прокидання, пов'язане з дихальним зусиллям)	Події, що характеризуються посиленням дихальних зусиль під час сну, спричинені обмеженням потоку повітря у ВДШ, які припиняються внаслідок прокидання. Зазвичай не пов'язані зі значною гіпоксемією
AHI (індекс апное/гіпопное)	Кількість подій апное та гіпопное за 1 годину сну. Використовується для визначення тяжкості ОАС: • легкий ступінь: AHI 5-14 подій/год; • помірний ступінь: AHI 15-30 подій/год; • тяжкий ступінь: AHI > 30 подій/год
RDI (індекс респіраторних порушень)	Сума індексів AHI та RERA

Хропіння	Шум, спричинений вібрацією ВДШ, що відображає порушення в них повітряного потоку
СОАС*	Принаймні 5 епізодів обструктивного дихання (апное, гіпопное, події RERA) впродовж 1 години сну в комбінації з такими діагностичними критеріями (обов'язкова наявність критерію А та/або критерію В): А. Надмірна денна сонливість, яка не пояснюється іншим чином. В. ≥ 2 з таких симптомів (за відсутності інших причин): • задуха чи задихання (хапання повітря ротом) під час сну; • повторні прокидання; • сон, який не дає відчуття бадьорості; • денна втома; • порушення концентрації

Примітка. * Визначення Американської академії медицини сну.

Безпосереднім механізмом ОАС є рецидивний колапс глоткового простору з частковою або повною обструкцією верхніх дихальних шляхів (ВДШ) під час сну (рис. 1) [6].



Рис. 1. Обструкція ВДШ у разі ОАС
(адаптовано з <https://fortworthent.net/ear-nose-throat/snoring-obstructive-sleep-apnea-osa>)

Інтермітивна гіпоксія, підвищений опір дихальних шляхів і гіперкапнія стимулюють прокидання, що забезпечує відкриття глотки та відновлює потік повітря [3]. Близько 75% респіраторних подій не супроводжуються прокиданням або прокидання виникає після респіраторної події. Це зумовлено різними механізмами ОАС, які визначають його фенотип [7].

КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ОАС: ПЕРЕБІГ, АСОЦІЙОВАНІ УСКЛАДНЕННЯ

Клінічний перебіг ОАС є патофізіологічним континуумом, у якому ВДШ, здебільшого глотка, демонструють високий опір повітряним потокам (рис. 2).

Спочатку перебіг дисфункції безсимптомний або проявляється хропінням. Імовірно, існує генетична схильність до ОАС. Із віком і внаслідок збільшення маси тіла зовнішні й епігенетичні чинники посилюють колапс ВДШ. Під час «латентної стадії» хропіння зазвичай посилюється, з'являються нічні зупинки дихання, але людина ще не відчуває денних порушень унаслідок розладів сну. У людей з ОАС рівень свідомості вночі зазвичай знижений, тому діагноз часто встановлюється після свідчень інших осіб (партнерів або родичів), які спостерігають за пацієнтом під час сну [8]. Надалі хвороба переходить у «маніфестну стадію», що характеризується появою симптомів. Незалежно від тяжкості ОАС зумовлює

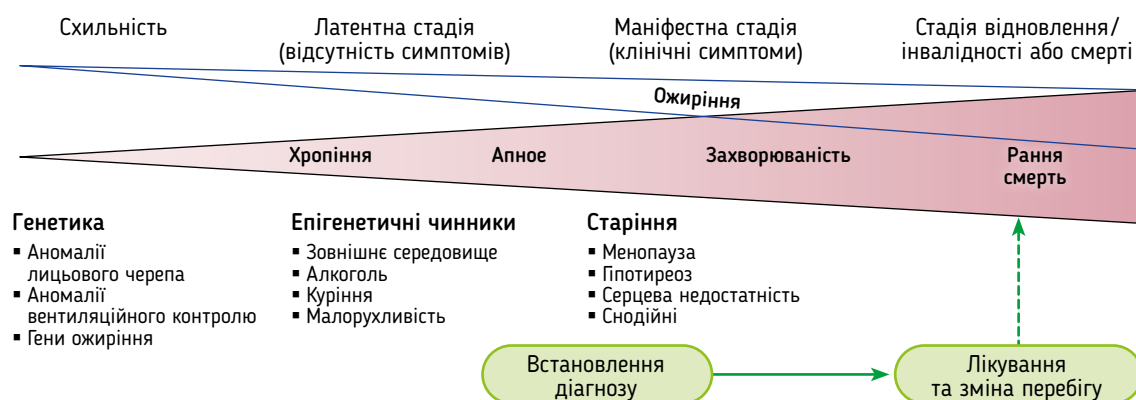


Рис. 2. Перебіг ОАС [8]

надмірну денну сонливість, погіршуючи концентрацію під час роботи та повсякденного життя [9]. Відзначено істотний вплив ОАС на пам'ять, оскільки нефрагментований сон має важливе значення для формування й консолідації семантичної пам'яті [10]. За відсутності лікування СОАС призводить до депресії, порушень концентрації, підвищеного ризику автомобільних аварій і виробничих травм [11]. Отже, люди, робота яких пов'язана з керуванням транспортними засобами, механізмами або обладнанням, особливо ризикують через відсутність вчасної діагностики СОАС [6].

Важливою умовою для виникнення ОАС є певний ступінь порушення анатомії ВДШ, як-от вузькі / схильні до колапсу ВДШ. До неанатомічних механізмів ОАС відносять низький поріг прокидання, погану реактивність м'язів глотки та значний приріст петлі (рис. 3), які можуть бути терапевтичними цілями [7, 12].

Повторювана обструкція ВДШ із циклічним обмеженням повітряного потоку асоціюється з десатурацією й реоксигенацією, коливаннями внутрішньогрудного тиску, що порушують гемодинаміку та спричиняють збудження через активацію симпатичної нервової системи. Разом із супутніми чинниками ризику (ожиріння й метаболічний синдром) нічна респіраторна дисфункція (гіпоксемія, реоксигенація та гіперкапнія), погана якість сну (прокидання, фрагментація сну зі вкороченням фаз N3 та REM) і коливання внутрішньогрудного

тиску спричиняють або потенціюють оксидативний стрес, запалення, ендотеліальну дисфункцію, нейрогормональні зміни, тромбофілію та порушення гемодинаміки (рис. 3). Указані патофізіологічні порушення лежать в основі багатьох несприятливих системних наслідків СОАС (рис. 4) [2, 14].

За відсутності лікування ОАС призводить до інвалідності та передчасної смерті, найчастіше через серцево-судинні події [8]. Інтерміттивна гіпоксія, зумовлена повторними епізодами гіпноное/апноое, посилює симпатичний тонус і серцевий викид, що підвищує артеріальний тиск, збільшує частоту серцевих скорочень і посилює серцевий стрес. Установлено значущий зв'язок між тяжкістю ОАС за індексом АНІ або часом десатурації ($SpO_2 < 90\%$) та поширеністю серцево-судинних захворювань, навіть після поправки на такі чинники ризику, як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), артеріальна гіпертензія та холестерин ліпопротеїнів високої щільності [15]. Негативні впливи на серцево-судинну систему пояснюють високу смертність унаслідок серцево-судинних подій у цій когорті – 42% порівняно з 26% в осіб без ОАС [16].

ЧИННИКИ РИЗИКУ ОАС

Чинники ризику ОАС умовно поділяють на анатомічні (структурні) та неанатомічні (табл. 3) [17]. Серед неструктурних змін (табл. 3) найбільше значення мають вік, чоловіча стать, сімейний анамнез

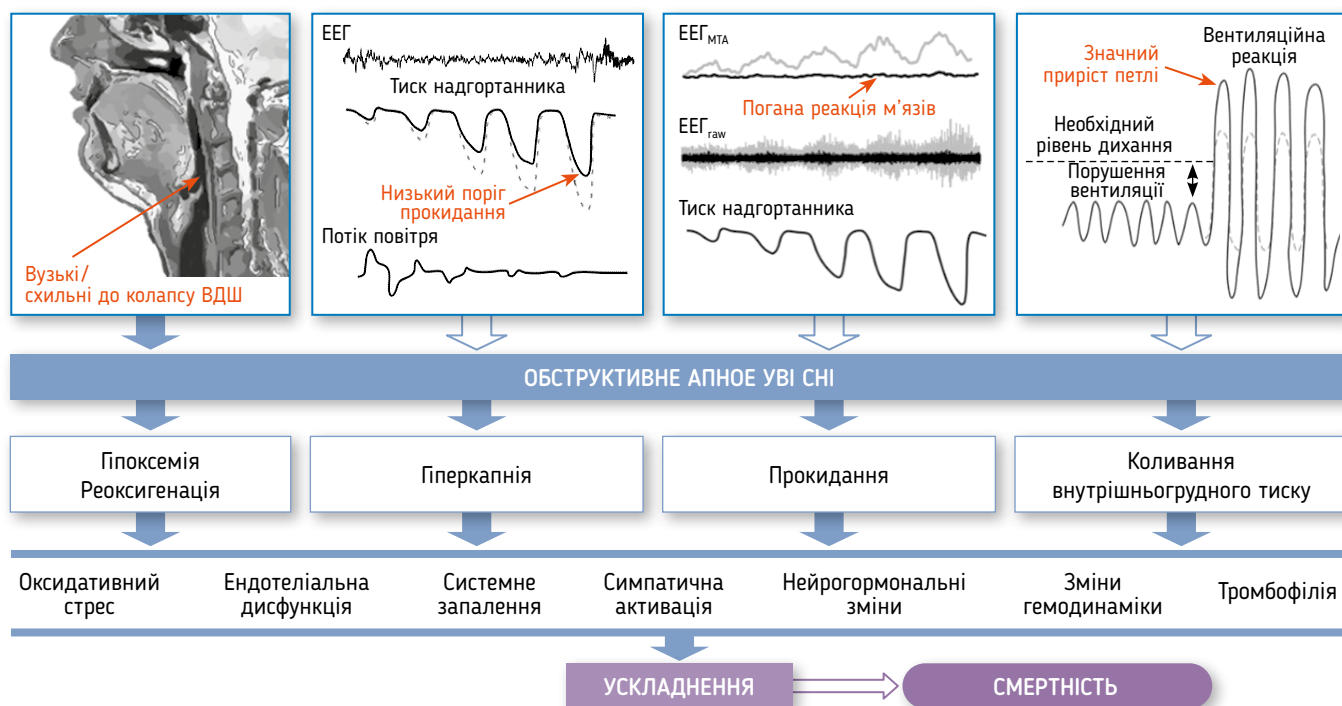


Рис. 3. Причинно-наслідкові патогенетичні зміни при ОАС [2, 7, 13]

Примітки. EEG – електроенцефалограма; ЕМГ – фарингеальна електроміографічна активність, МТА – середній час переміщення (100 мс) сигналу ЕМГ.

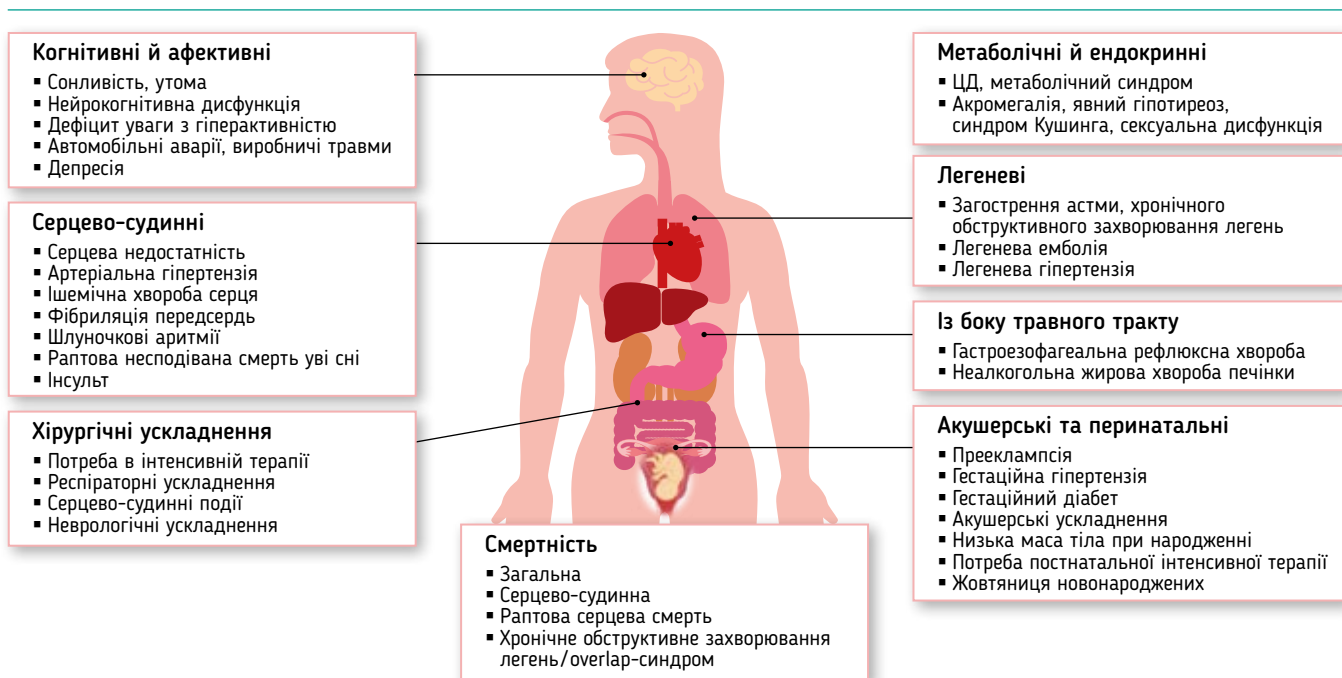


Рис. 4. Асоційовані з ОАС ускладнення [2]

та ендокринно-метаболічні порушення, що докладно розглядатимуться нижче [6].

ТАБЛИЦЯ 3. Чинники ризику ОАС [4, 17, 18]

Анатомічні	Неанатомічні
• Мікрогнатія або ретрогнатія внаслідок гіпоплазії нижньої щелепи • Високе дугоподібне піднебіння • Низько розташоване м'яке піднебіння (високий бал за шкалою Маллампаті) • Аденоїди • Гіпертрофія мигдаликів • Макроглотія • Назальна обструкція • Фарингеальна обструкція	• Похилий вік • Чоловіча стать • Постменопауза • Східноазійське походження • Сімейний анамнез ОАС • Тривале куріння • Ожиріння • Ожиріння верхньої частини тіла з великою окружністю шиї • Полікістоз яєчників • Синдром Дауна • Синдром Марфана • Хвороба Паркінсона • Черепно-мозкова травма • Нервово-м'язові хвороби • Хронічне вживання алкоголю або опіоїдів

□ Ендокринні чинники ризику ОАС

Поширеність ОАС за ендокринних розладів ілюструє рисунок 5.

□ Ожиріння

Ожиріння – один із найпотужніших чинників ризику ОАС. Відношення шансів ОАС у людей з ожиріння становить 4-10 порівняно з людьми з нормальною масою тіла [19]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ОАС серед осіб віком 30-49 років з ІМТ <25 кг/м² становить 1,4-7,0%, сягаючи 13,5% у жінок та 44,6% у чоловіків з ІМТ 30-39,9 кг/м² [20]. Звуження ВДШ у цій когорті зумовлено відкладенням жиру в парафарингеальних жирових подушках і м'язах глотки [19]. Ожиріння асоціюється з помітним зниженням нервово-м'язових реакцій ВДШ, що пояснюється впливами греліну, адипонектину й лептину [21]. Крім того, ОАС може спричинити збільшення маси тіла

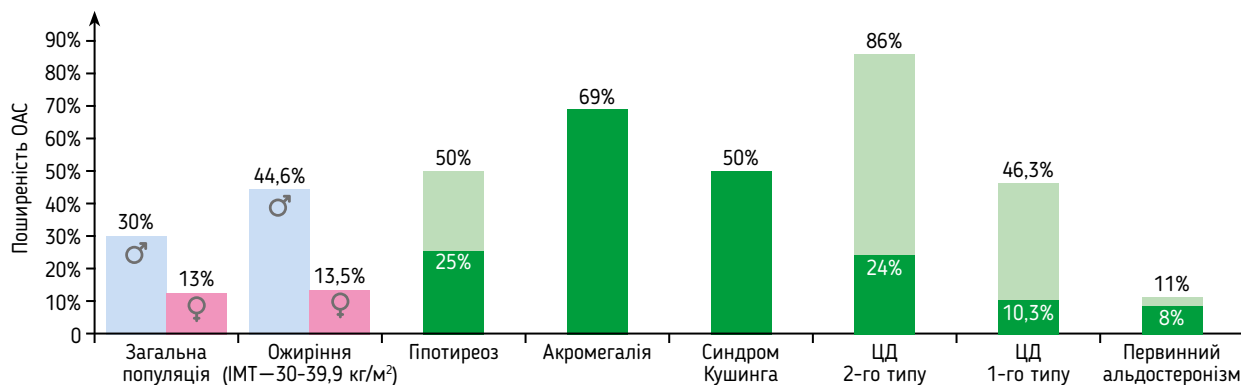


Рис. 5. Поширеність ОАС за ендокринних і метаболічних розладів [3]

Примітки. Різні відтінки в стовпчиках відображають ступінь поширеності ОАС за різних ендокринних захворювань. ♂ – чоловіки; ♀ – жінки.

та хвороби, пов'язані з ожирінням. Ожиріння й ОАС збільшують ризик серцево-судинних подій, раку та смертності [22]. Отже, зв'язок між ОАС і ожирінням двобічний, що створює хибне коло.

Варто вказати, що ОАС більше пов'язане з центральним розподілом жиру, тому ІМТ не є надійним предиктором ОАС. Окружність талії, співвідношення окружностей талії та стегон і окружність шиї краще корелюють з ОАС. Зокрема, збільшення окружності шиї асоціюється з ОАС і метаболічним синдромом незалежно від окружності талії [23]. Тісний зв'язок ОАС із центральним ожирінням пояснює вищу поширеність ОАС у чоловіків порівняно з жінками, котрі до менопаузи схильні до периферичного відкладання жиру. Гормональні зміни, що асоціюються з ожирінням, також впливають на поширеність ОАС, особливо в жінок. Наприклад, у жінок з ожирінням і синдромом полікістозних яєчників важливу роль у патогенезі ОАС і його тяжкості відіграє андрогенія [21]; рівень вільного тестостерону $>1,07$ нг/дл вважається предиктором ОАС [24].

Ожиріння часто спричиняє резистентну артеріальну гіпертензію. У пацієнтів з ожирінням підтверджено надмірне утворення альдостерону з одночасним зниженням рівнів гормону росту й інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1). Низькі рівні IGF-1 корелюють із вищими показниками АНІ [25]. Інсулінорезистентність зазвичай асоціюється з абдомінальним ожирінням і характеризується зниженням біологічної дії інсуліну, що спричиняє діабет – інший установлений чинник ризику ОАС. Сучасна епідемія ожиріння дає змогу прогнозувати зростання поширеності ОАС у найближчій перспективі [3].

❑ Цукровий діабет 2-го типу

Серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу поширеність ОАС коливається від 24 до 86%, що суттєво вище, ніж у загальній популяції. Велике ретроспективне дослідження «випадок – контроль» показало, що відносний ризик ОАС у пацієнтів із ЦД 2-го типу становить 1,76 порівняно з особами без діабету; зв'язок залишався значущим після корегування таких чинників, як вік, стать та ІМТ [26].

Патофізіологічні зв'язки між ЦД 2-го типу й ОАС складні. На стабільність ВДШ впливають інсулінорезистентність і дисфункція вегетативної нервової системи. Хронічна гіперглікемія змінює чутливість каротидних тілець. Дисфункція та дегенеративні зміни каротидних тілець знижують реактивність у відповідь на гіпоксемию [27]. Підвищення глікованого гемоглобіну (HbA1c) корелює з тяжкістю ОАС [28]. Іншим потенційним механізмом ОАС є вегетативна нейропатія. Вплив на центральні

та периферичні хеморецептори, язикоглотковий, блукальний і пропріоцептивний нерви порушує хімічний контроль дихання, що спричиняє або посилює ОАС [29]. Пацієнти з периферичною діабетичною нейропатією значно частіше страждають на ОАС; існує позитивна кореляція між тяжкістю ОАС і тяжкістю нейропатії [30]. Тяжкість ОАС корелює з усіма мікросудинними ускладненнями діабету [31]. Через високу поширеність ОАС Міжнародна федерація діабету підкреслює важливість скринінгу ОАС у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу [32].

❑ Цукровий діабет 1-го типу

Значна поширеність ОАС у разі ЦД 1-го типу підтверджує потенційну патогенетичну роль гіперглікемії, мікро- та макросудинних ускладнень діабету [33]. Поширеність помірного-тяжкого ОАС становить 10,3% через $9,3 \pm 7,3$ року хвороби, сягаючи 46,3% за тривалості діабету 29 ± 14 років [34].

❑ Гестаційний діабет

За даними систематичного огляду та когортного дослідження, ймовірність виникнення гестаційного діабету у вагітних із СОАС на 52-78% вища [35, 36]. У дослідженні, яке вивчало взаємодії між вагітністю, ОАС і гестаційним діабетом, встановлено, що індекс прокидання й індекс кисневої десатурації є незалежними предикторами гіперглікемії [37]. Передбачувані патогенетичні механізми гестаційного діабету в жінок з ОАС включають порушення сну, періодичну гіпоксемию, оксидативний стрес, запалення, катехоламінергічну активацію, периферичну вазоконстрикцію й ендотеліальну дисфункцію. Ступінь тяжкості ОАС впливає на ступінь порушення толерантності до глюкози. У 23 учасниць дослідження з гестаційним діабетом виявлено позитивну кореляцію між АНІ та сироватковими рівнями фактора некрозу пухлин- α й інтерлейкіну-6 і -8 [38]. Ступінь десатурації у вагітних із гестаційним діабетом корелює з глікемією натще, резистентністю до інсуліну та функцією β -клітин [39].

❑ Гіпотиреоз

За даними систематичного огляду, поширеність СОАС у пацієнтів з явним гіпотиреозом становить 25-50% [40]. Існує багато механізмів, які пояснюють зв'язок між гіпотиреозом і СОАС, але найвагомішу роль відіграють зміни фізіології дихання, зокрема порушення регуляторного контролю м'язів – розширювачів глотки через нейропатію та пригнічення дихального центру [41]. При тяжкій мікседемі обструкція ВДШ може бути спричинена макроглобією та відкладанням мукопротеїнів [3]. Великий зоб також зумовлює механічне стиснення ВДШ внаслідок набряку, пов'язаного зі зменшенням

венозного повернення від голови та шиї [42]. Крім того, зниження функції щитоподібної залози має опосередкований вплив на ОАС через метаболічний синдром [43].

Хоча субклінічний гіпотиреоз асоціюється з інсулінорезистентністю, дисліпідемією та більшою поширеністю атеросклерозу, його зв'язок з ОАС значно слабший через відсутність серйозного впливу на фізіологію дихання. Пацієнти із субклінічним гіпотиреозом можуть мати знижену силу м'язів діафрагми та менший об'єм легень, але це не спричиняє ОАС [40].

❑ **Акромегалія**

У 69% пацієнтів з акромегалією виявляють ОАС. Акромегалія спричиняє деформацію кісток обличчя, особливо нижньої щелепи, потовщення глотки/язика внаслідок відкладення глікозаміногліканів і посиленого утворення колагену. Крім того, виникає набряк тканин, зумовлений підвищеною реабсорбцією натрію в нирках унаслідок стимуляції епітеліальних натрієвих каналів гормоном росту й IGF-1. Пацієнтам з акромегалією притаманний надмір маси тіла, що також посилює ризик СОАС [44]. Поширеність акромегалії в пацієнтів із СОАС становить 0,14-0,71%, що значно вище, ніж у загальній популяції [45]. У пацієнтів із вищими рівнями гормону росту й IGF-1 зрідка спостерігається центральне апное уві сні, пов'язане з посиленням вентиляційної відповіді на вуглекислий газ [3].

❑ **Синдром Кушинга**

Синдром Кушинга асоціюється з ожирінням, діабетом та 2,82-разовим підвищенням ризику ОАС [46]. У дослідженні «випадок – контроль» поширеність ОАС у пацієнтів із синдромом Кушинга була вдвічі вищою, ніж у групі контролю, зіставною за статтю, віком та ІМТ. Самостійну роль в обструкції ВДШ та сприйнятливості до ОАС у цій когорті можуть відігравати накопичення жирової тканини в підшкірній клітковині шиї та м'язова слабкість [47].

❑ **Первинний альдостеронізм**

Ожиріння – це спільний чинник ризику для ОАС і первинного альдостеронізму. Надлишок жирової тканини загострює ОАС, а продукти секреції адипоцитів зумовлюють надмірну секрецію альдостерону в осіб з ожирінням [48]. Первинний альдостеронізм призводить до перевантаження рідиною та метаболічних аномалій, які спричиняють ОАС. Переміщення рідини з нижніх кінцівок у шию призводить до набряку м'яких тканин і резистентності ВДШ з обструкцією повітряного потоку. Нічний ростральний зсув рідини є одним із механізмів, пов'язаних із виникненням ОАС за серцевої недостатності [49].

Поширеність ОАС у пацієнтів із первинним альдостеронізмом коливається від 8 до 11%, але незначно відрізняється від поширеності в загальній популяції. У нещодавньому перехресному дослідженні HYPNOS виявлено значущий зв'язок між рівнем альдостерону в плазмі крові та помірним-тяжким ОАС [50]. Настанови Ендокринного товариства рекомендують скринінг на первинний альдостеронізм у пацієнтів з ОАС і гіпертензією [51].

ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ, СПРИЧИНЕНІ ОАС

Важливо, що СОАС – це стан із потенціалом негативного зворотного зв'язку. Інакше кажучи, СОАС погіршує певні супутні хвороби, що, своєю чергою, погіршує СОАС. У цьому розділі обговорюватиметься зв'язок СОАС → ендокринні розлади → загострення СОАС [3].

❑ **Патофізіологічні механізми зв'язку ОАС та ендокринних розладів**

Патофізіологія ОАС складна, зумовлена різними механізмами, зокрема колапсом ВДШ, реактивністю м'язів (здатність до розширення в разі звуження), пробудження під час сну для відновлення дихання та посилення вентиляційної петлі (рис. 3). Різні механізми зумовлюють гетерогенну реакцію ВДШ на гіпопное/апное, які можна індивідуально оцінити шляхом визначення пасивного критичного тиску закриття ВДШ, порогу прокидання, посилення петлі та шкали м'язової чутливості, що дає можливість установити фенотип ОАС [52]. Частковий або повний колапс ВДШ спричиняє повторювані падіння сатурації, серцево-судинні порушення (тахікардію, брадикардію, підвищення артеріального тиску) та фрагментацію сну внаслідок прокидання. Крім того, ОАС впливає на ендокринну систему через переривчасту гіпоксію, активацію симпатичної нервової системи, прокидання та системне запалення [3].

❑ **Гормональні зміни внаслідок ОАС**

Початок сну та повільний сон асоціюються зі зниженням рівня кортизолу з подальшим збільшенням його секреції під час прокидання [3]. У систематичному огляді досліджень, які порівнювали рівень кортизолу в плазмі крові в осіб з ОАС та ожирінням або нормальною масою тіла, не було доказів активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі в 6 із 7 досліджень [53]. Лише у 2 дослідженнях оцінювали 24-годинний профіль кортизолу, але їхні результати виявилися суперечливими. Можливо, вплив ОАС на вісь ГГН не пов'язаний із базальним або 24-годинним

профілем кортизолу, а полягає в динамічних відповідях на пригнічення або стимуляцію ГГН [3]. В одному дослідженні встановлено: незважаючи на відсутність різниці в показниках базального кортизолу в слині в пацієнтів з ОАС і групою контролю з ожирінням, пригнічення кортизолу в слині після пригнічувального тесту з дексаметазоном було значно менш вираженим у пацієнтів з ОАС [54].

У нещодавньому метааналізі не спостерігалося істотного зв'язку між ОАС і активністю/концентрацією реніну в плазмі, але рівні ангіотензину II були значно вищими в пацієнтів з ОАС порівняно з групою контролю [55]. Встановлено також, що ОАС асоціюється з пригніченням базальних і стимульованих рівнів гормону росту й IGF-1 [56].

У пацієнтів з ОАС і гіпертензією спостерігалися рідкісні випадки псевдофеохромоцитом – клініко-біохімічні ознаки феохромоцитом за відсутності пухлини, що секретує катехоламіни. Після схуднення або застосування СРАР клініко-біохімічні ознаки зазвичай зникають [57].

❑ **Метаболізм глюкози**

На метаболізм глюкози впливає інтермітивна гіпоксія, індукуючи симпатичну активацію, системне запалення з виділенням прозапальних цитокінів, контрінсулярних гормонів і жирних кислот, що посилює інсулінорезистентність і дисфункцію β-клітин і корелює з тяжкістю ОАС [58]. Фрагментація сну також посилює симпатичну активність і змінює вісь ГГН, спричиняючи інсулінорезистентність. Структура сну, насамперед притаманна ОАС депривація фази повільного сну, особливо пов'язана з інсулінорезистентністю [34]. Більша резистентність до інсуліну виникає при тяжких ОАС незалежно від ожиріння та жирової маси [59].

Гіперглікемія натще пов'язана із СОАС і його тяжкістю. Іншим механізмом посилення симпатичної активності, підвищення артеріального тиску, дисрегуляції периферичної чутливості до інсуліну та гомеостазу глюкози є підвищення хемочутливості каротидних тілець унаслідок СОАС [60]. Предіабет і ЦД 2-го типу підвищують чутливість каротидних тілець, замикаючи негативне метаболічне хибне коло [61]. Часткова депривація сну спричиняє дисфункцію осі ГГН, симпатичну активацію та порушує гомеостаз глюкози [3].

За даними метааналізу, СОАС є незалежним чинником ризику ЦД 2-го типу після корекції таких чинників, як вік, стать та ІМТ [62]. Порушення метаболізму глюкози при ОАС залишаються нерозпізнаними у 28% пацієнтів із помірним-тяжким ОАС [63].

❑ **Функція щитоподібної залози**

Нещодавній метааналіз, який включав 17 досліджень, показав підвищену поширеність явного гіпотиреозу при ОАС – 8% проти 0,5-5,2% у загальній популяції Європи. Виникнення явного гіпотиреозу асоціювалося з тяжкістю ОАС. Підвищеної поширеності субклінічного гіпотиреозу не виявлено. Основним спотворювальним чинником у цій популяції було ожиріння [64].

Відомо, що поширеність аутоімунних розладів і дисфункції щитоподібної залози вища в людей з ожирінням [42]. У дослідженні, де критерієм аутоімунного тиреоїдиту був позитивний результат на анти-ТПО та/або анти-ТГ у пацієнта з неоднорідністю паренхіми та зниженою ехогенністю щитоподібної залози під час ультразвукового дослідження, діагноз встановлено в 47% осіб з ОАС і 32% учасників групи контролю. Автори дійшли висновку, що поширеність хвороби Хашимото вища при ОАС і корелює з тяжкістю ОАС, особливо в жінок [65]. Вища поширеність аутоімунного тиреоїдиту в пацієнтів з ОАС може пояснюватися системним запаленням низького ступеня, спричиненим інтермітивною гіпоксією, що, своєю чергою, може зумовлювати клітинне пошкодження та дисрегуляцію імунної відповіді [66].

Існує декілька механізмів, які можуть призвести до підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) при ожирінні. Жирова тканина виробляє цитокіни й інші фактори запалення, а лептин підвищує рівень тиреотропін-рилізінг-гормону через прямий вплив на відповідні нейрони. Крім того, при ожирінні спостерігається підвищена активність дейодинази, що посилює перетворення Т4-Т3 [67]. Нарешті, ожиріння асоціюється з більшою поширеністю антитіл до тиреопероксидази [68].

❑ **Гіпогонадізм**

Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі у відповідь на високий рівень кортизолу може підвищувати рівень тестостерону. Проте рівень тестостерону може бути нормальним або зниженим, оскільки на нього впливає гіпоксія, спричинена ОАС [69]. У нещодавньому дослідженні «випадок – контроль» у чоловіків з ОАС рівні тестостерону були нижчими [70]. У жінок АНІ >10 асоціювався з нижчими рівнями 17-ОН-прогестерону, прогестерону й естрадіолу в сироватці крові, що свідчить про можливість дисфункції яєчників при ОАС [71].

❑ **Гіперальдостеронізм**

Виявлено потенційний двобічний зв'язок між ОАС і гіперальдостеронізмом, оскільки гіперальдостеронізм може спричиняти ОАС, а ОАС здатне індукувати активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через інтермітивну гіпоксію [72].

ТАБЛИЦЯ 4. Анкета STOP-Bang (<http://www.stopbang.ca/osa/screening.php>)

Анкета STOP-Bang		
Чи можливе у вас ОАС? Будь ласка, дайте відповідь на запитання, щоб визначити вашу приналежність до групи ризику		
STOP		
Хропіння? (Snoring?) Ви голосно хропете (досить голосно, щоб вас було чути через зачинені двері або ваш партнер штовхав вас ліктем через хропіння вночі)?	Так	Ні
Втома? (Tired?) Чи часто ви відчуваєте втому, слабкість або сонливість протягом дня (наприклад, засинаєте за кермом або розмовляючи з кимось)?	Так	Ні
Спостереження? (Observed?) Хтось спостерігав, як у вас зупинялося дихання або ви задихалися / хапали ротом повітря під час сну?	Так	Ні
Тиск? (Pressure?) Чи призначено вам лікування або чи лікувалися ви через підвищення тиску?	Так	Ні
Bang		
ІМТ (Body mass index): понад 35 кг/м²?	Так	Ні
Вік (Age): понад 50 років?	Так	Ні
Збільшений розмір шиї (Neck size) на рівні кадика: чи ваш розмір комірця ≥ 40 см?	Так	Ні
Стать (Gender): чоловіча?	Так	Ні
Інтерпретація		
• Низький ризик ОАС: відповідь «так» на 0-2 запитання		
• Проміжний ризик ОАС: відповідь «так» на 3-4 запитання		
• Високий ризик ОАС: відповідь «так» на 5-8 запитань або відповідь «так» на ≥ 2 з 4 запитань розділу STOP + чоловіча стать або відповідь «так» на ≥ 2 з 4 запитань розділу STOP + ІМТ >35 кг/м² або відповідь «так» на ≥ 2 з 4 запитань розділу STOP + окружність шиї >40 см		

ДІАГНОСТИКА ОАС

У пацієнта з підозрою на ОАС слід зібрати докладний анамнез, включно з опитуванням партнера чи близьких родичів пацієнта. Ризик помірного-тяжкого ОАС можна оцінити за анкетой STOP-Bang (табл. 4) [73]. Хоча найпоширенішим симптомом ОАС є надмірна денна сонливість, клінічні прояви можуть бути різноманітними, іноді атиповими (табл. 5). Рекомендується, щоб пацієнт заповнив шкалу сонливості Епворта (табл. 6) [73].

ТАБЛИЦЯ 5. Симптоми, пов'язані з ОАС [4]

Типові симптоми	Нетипові симптоми (частіше в жінок)
- Денна сонливість - Втома після прокидання (відсутність бадьорості після сну) - Ранковий головний біль - Часте нічне прокидання через задишку та/або задуху (може бути наслідком рефлюксу) - Хропіння або апное, за свідченням партнерів - Погана концентрація - Дратівливість - Ніктурія - Імпотенція	- Безсоння - Погіршення пам'яті - Порушення настрою - Рефлюкс - Нічний енурез

Окрім ретельного об'єктивного обстеження всіх систем, первинний огляд пацієнта з підозрою на ОАС має включати вимірювання зросту, маси тіла, окружностей талії та шиї, оцінку за класифікацією Маллампаті й виявлення аномалій черепа, обличчя та ВДШ, притаманних ОАС (рис. 6) [4].

Потреба проведення подальших досліджень визначається ризиком середнього-тяжкого ОАС (табл. 7). Якщо ризик високий, показане проведення тесту на апное уві сні вдома (HSAT). Проведення HSAT недоцільне за наявності будь-якого з таких критеріїв виключення: 1) ймовірність нереспіраторного розладу сну (хронічне безсоння, ходьба/розмова уві сні); 2) ризик гіповентиляції (нервово-м'язове захворювання, ІМТ ≥ 40 кг/м²); 3) тривале вживання опіатів; 4) серйозне серцево-легеневе захворювання (інсульт в анамнезі, серцева недостатність, захворювання легень середнього-тяжкого ступеня); 5) попередній негативний або сумнівний результат HSAT; 6) вік <16 років; 7) нездатність виконати потрібні кроки для самостійного проведення HSAT (когнітивні, фізичні чи інші бар'єри). Якщо HSAT неможливо провести, пацієнта варто скерувати до сомнолога для визначення потреби в проведенні полісомнографії [4].

ТАБЛИЦЯ 6. Шкала сонливості Епворта [74]

Шкала сонливості Епворта (ESS)

Оцініть ситуації, пов'язані із сонливістю

Запитання	Оцінка пацієнта
Читання сидячи	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Дивлячись телевизор	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Бездіяльне сидіння в громадському місці	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Сидячи годину пасажиром в авто	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Прилягши вдень відпочити	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Сидячи та розмовляючи з іншою людиною	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Спокоїно сидячи в тиші після обіду (без алкоголю в обід)	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Сидячи в машині, зупинившись на декілька хвилин через затори	Немає шансів задрімати (0 балів) Невеликий шанс задрімати (1 бал) Помірний шанс задрімати (2 бали) Високий шанс задрімати (3 бали)
Сума балів	

Інтерпретація: 1-6 балів – нормальний сон; 7-8 балів – помірна сонливість; 9-24 бали – аномальна сонливість

ТАБЛИЦЯ 7. Діагностичні критерії ОАС (ICSD, 2014) [76]

A. Наявність принаймні одного з таких критеріїв

1. У пацієнта спостерігаються ненавмисні епізоди сну вдень (під час періоду неспанння), денна сонливість, сон, який не дає відчуття бадьорості, втома чи безсоння
2. Пацієнт прокидається через затримку дихання, хапаючи ротом повітря чи задихаючись; або
3. Партнер повідомляє про гучне хропіння та/або переривання дихання під час сну пацієнта
4. Супутній медичний або психічний розлад: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, інсульт, діабет, когнітивна дисфункція чи розлад настрою

B. Результати полісомнографії демонструють такі зміни

1. ≥5 респіраторних подій за годину сну, які можна кількісно оцінити (тобто апное, гіпопное або прокидання, пов'язані з дихальним зусиллям)
2. Докази дихальних зусиль під час усіх або частини подій уві сні

C. Результати полісомнографії демонструють такі зміни

1. ≥15 респіраторних подій за годину сну, які можна кількісно оцінити (тобто апное, гіпопное або прокидання, пов'язані з дихальним зусиллям)
2. Докази дихальних зусиль під час усіх або частини подій уві сні

D. Розлад не пояснюється іншим наявним розладом сну, медичним або неврологічним розладом, прийомом ліків або розладом унаслідок зловживання психоактивними речовинами

Для встановлення діагнозу ОАС необхідно: критерії A + B + D або критерії C + D

Примітка. ICSD (International Classification of Sleep Disorders) – Міжнародна класифікація розладів сну.

РЕЗУЛЬТАТИ ОБ'ЄКТИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

- Ожиріння (ІМТ >30 кг/м²)
- Збільшення окружності шиї (>42 см у чоловіків, >37 см у жінок)
- Оцінка за класифікацією Маллампаті ≥3
- Аномалії черепа, обличчя та зміни м'яких тканин, притаманні ОАС

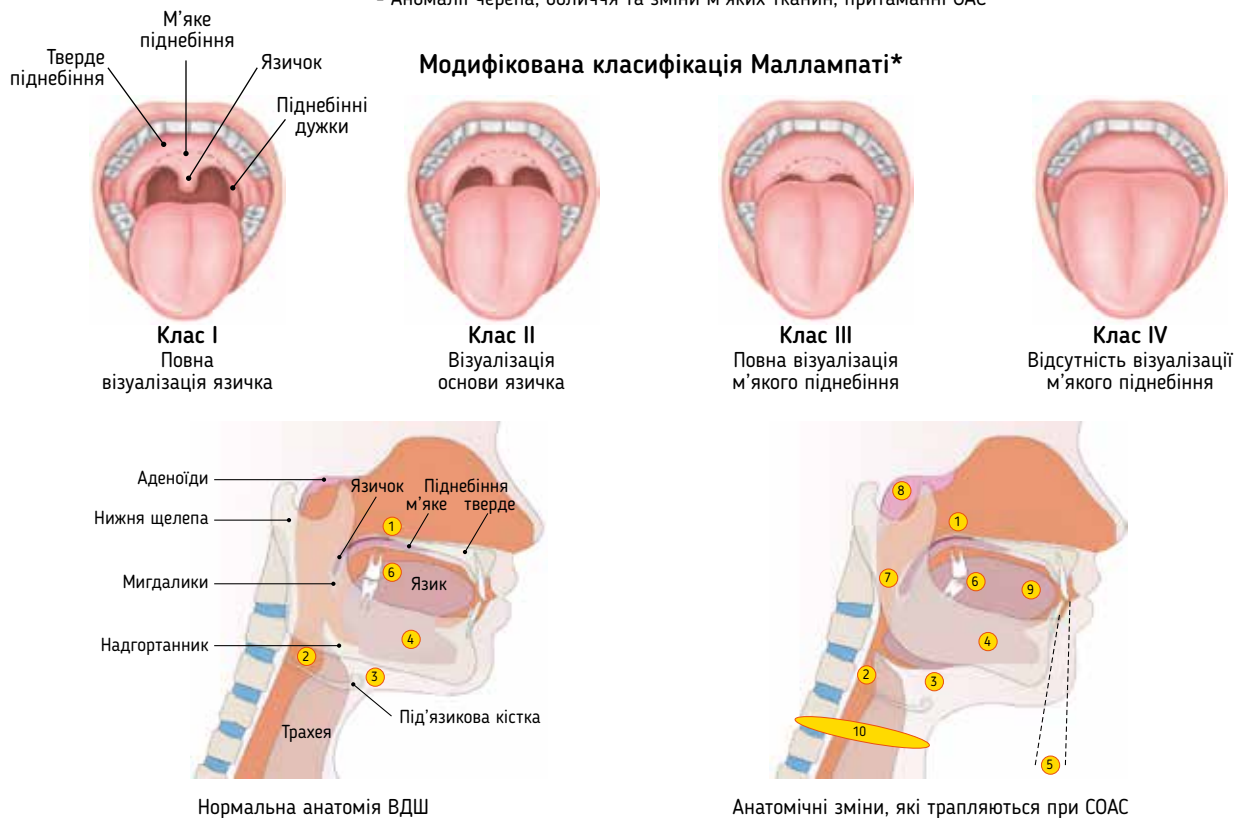


Рис. 6. Дані об'єктивного обстеження за підозри на ОАС [17, 75]

Примітки. * Модифікована класифікація Маллампаті корисна для визначення претестової ймовірності ОАС. Пацієнт сидить, голова в нейтральному положенні, рот максимально відкритий, язик максимально висунутий. Із кожним класом шанси ОАС збільшуються більш ніж удвічі; зростають також показники АНІ. 1 – довге м'яке піднебіння, збільшений язичок, низьке розташування м'якого піднебіння; 2 – зменшений заглотковий простір дихальних шляхів; 3 – збільшення відстані між під'язиковою кісткою та нижньою щелепою; 4 – коротша та більш вертикальна нижня щелепа; 5 – ретрогнатія (ретроположення нижньої щелепи); 6 – порушення нормального прикусу; 7 – гіпертрофія мигдаликів; 8 – гіпертрофія аденоїдів; 9 – макрогловія; 10 – велика окружність шиї.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ОАС

Потреба в лікуванні визначається тяжкістю симптомів, наявністю та тяжкістю будь-якого супутнього захворювання або професійних ризиків, пов'язаних з ОАС, а також ступенем тяжкості порушень, виявлених під час моніторингу сну. За відсутності лікування пацієнти з ОАС і денною сонливістю та/або десатурацією уві сні мають вищий ризик ускладнень. Лікування показане більшості пацієнтів із СОАС і супутніми захворюваннями або ризиком виробничої травми. Лікування доцільно розглянути в пацієнтів із втомою та/або сонливістю навіть за незначного підвищення АНІ. Оскільки пацієнти з ОАС схильні до сонливості під час керування транспортом, доцільно також оцінити медичну придатність водія [4].

Здорова поведінка (здоровий спосіб життя, фізичні вправи, дієта) рекомендована всім, особливо пацієнтам з артеріальною гіпертензією та метаболічними чинниками ризику (підвищення ІМТ,

порушення регуляції обміну глюкози, дисліпідемія) [4].

Позиційна терапія: уникати сну в положенні горілиць, якщо моніторинг сну вказує на виникнення ОАС у такому положенні. Існують також електронні пристрої, які можуть контролювати та фіксувати положення під час сну [4].

Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP) залишається стандартним і найефективнішим методом лікування помірного-тяжкого СОАС. Пристрої CPAP створюють безперервний тиск повітря, щоб підтримувати ВДШ відкритими, що забезпечує адекватне дихання вночі. Використання CPAP покращує якість сну, зменшує кількість прокидань, асоціюється зі зниженням АНІ та періодів десатурації. Крім того, CPAP покращує якість життя та виживання, а також зменшує ризик серцево-судинних подій [77].

Оральні пристрої можуть бути ефективними в певній частині пацієнтів із легким-помірним ОАС

або в разі непереносимості / небажання використувати CPAP [4].

Різні варіанти хірургічного лікування насамперед показані пацієнтам із гіпертрофією мигдаликів або черепно-лицьовими аномаліями. Вирішення потреби хірургічного втручання потребує консультації сомнолога, візуалізації та консультації відповідних фахівців – стоматолога, ортодонта, отоларинголога, щелепно-лицьового хірурга тощо [4].

Загалом сучасна стратегія лікування ОАС акцентує на важливості комплексного персоніфікованого підходу до кожного пацієнта за участю мультидисциплінарної команди [6, 8, 78]. Алгоритми початкового та подальшого лікування ОАС підсумовано на рисунках 7 і 8.

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ПЕРЕБІГ І ТЯЖКІСТЬ ОАС

□ Лікування ожиріння

Встановлено, що втрата 10-15% початкової маси тіла сприяє зменшенню АНІ приблизно на 50% у чоловіків із помірним ожирінням. Імовірно, цей ефект зумовлений зменшенням стиснення ВДШ увісні, зниженням механічного навантаження та покращенням нервово-м'язового контролю глотки [21].

Дієту, фізичні вправи та сон часто називають трьома стовпами здоров'я. Якщо нехтувати принаймні одним зі складників, два інші будуть під загрозою [79]. Отож оптимальний ефект досягається комплексним впливом на всі компоненти [80]. На жаль, у реальному житті часто нехтують

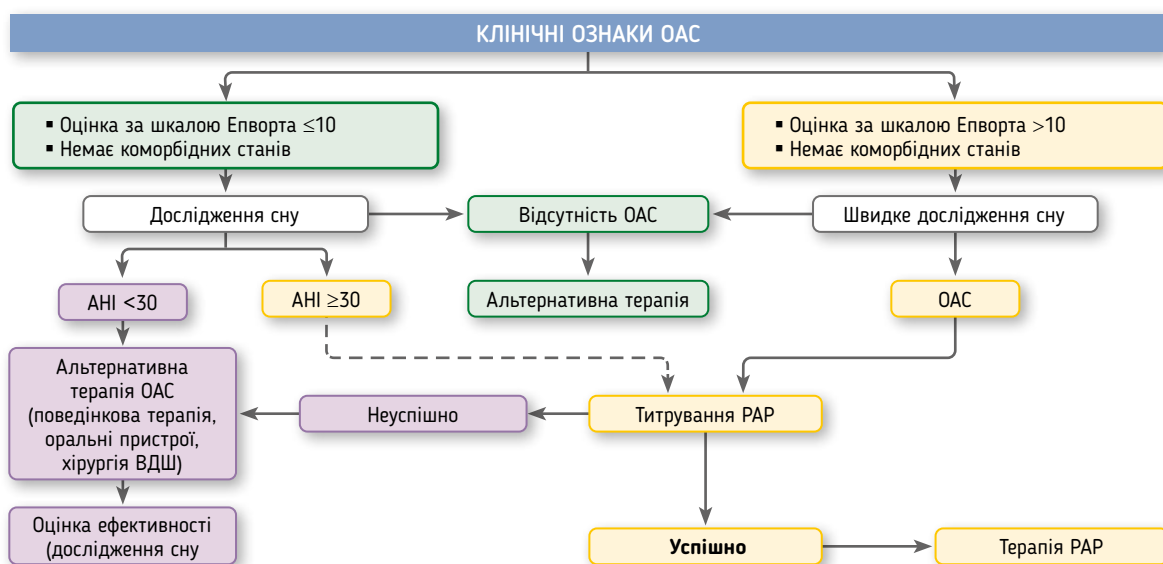


Рис. 7. Алгоритм діагностики та початкового лікування ОАС [8]

Примітки. АНІ – індекс апное; РАР – позитивний тиск у дихальних шляхах.

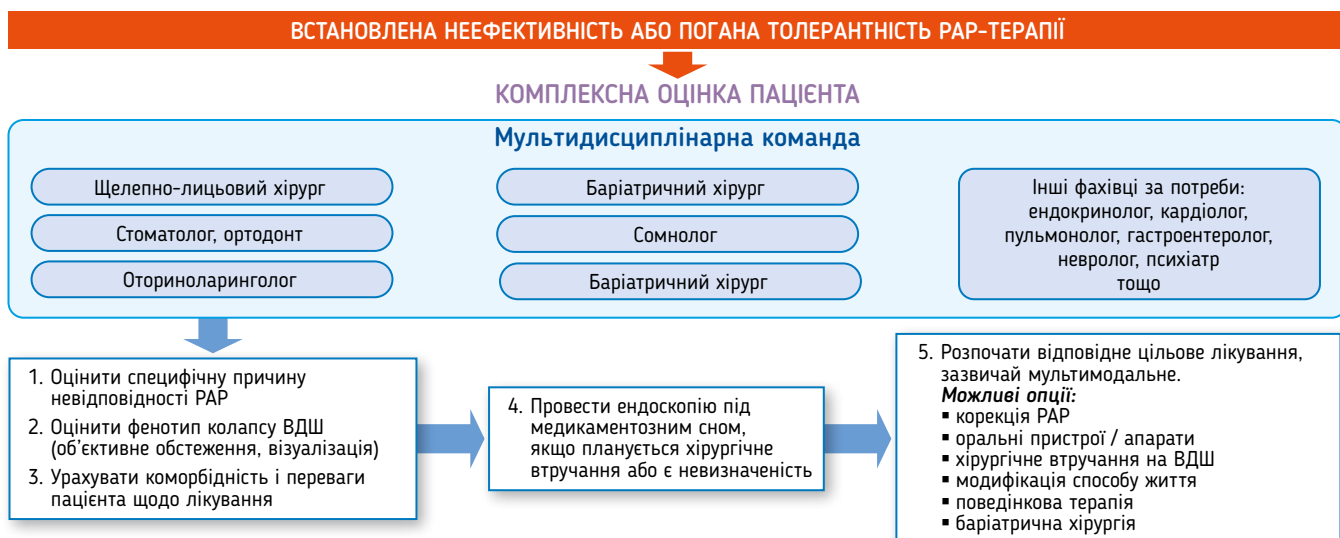


Рис. 8. Алгоритм подальшої терапії ОАС за відсутності ефекту від РАР [6, 78]

важливістю здорового сну, незважаючи на значний потенціал у лікуванні ОАС, ожиріння та ЦД 2-го типу [81].

Аеробні вправи покращують загальне здоров'я. М'язи, що скорочуються, поглинають глюкозу незалежно від секреції інсуліну та посилюють метаболічну дію інсуліну, що сприяє зниженню гіперглікемії [82]. Фізичні вправи також здатні зменшити денну сонливість і тяжкість ОАС, навіть у разі мінімальних змін маси тіла [83]. Отже, фізичні вправи та реабілітація завжди корисні як допоміжна терапія ОАС. Окрім того, аеробні вправи вважаються важливим компонентом контролю маси тіла з додатковими перевагами за умови проведення інтенсивних інтервальних тренувань, особливо в комплексному втручанні, яке також включає корекцію дієти та сну [84-86].

Препарати для лікування ожиріння. Фармакотерапія фентерміном/топірамом, бупропіоном/налтрексоном та орлістатом сприяє зниженню маси тіла, проте використання цих препаратів часто обмежується побічними ефектами [87]. Перспективним класом стають агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), які забезпечують ефективний контроль маси тіла та глікемії. Серед представників цього класу вже використовуються щоденні ін'єкції ліраглутиду й щотижневі ін'єкції семаглутиду, схвалені Управлінням із контролю продовольства та медикаментів США (FDA) для лікування ЦД 2-го типу й ожиріння. Новим препаратом, який поєднує властивості глюкозозалежного рецептора інсулінотропного поліпептиду (GIP) й арГПП-1, є тирзепатид, схвалений для лікування ЦД 2-го типу. Результати його застосування свідчать про значну втрату маси тіла в пацієнтів із ЦД 2-го типу, проте поки що препарат очікує схвалення для лікування ожиріння [82]. Одним із досліджень, які вивчали вплив арГПП-1 на ОАС, було SCALE Sleep Apnea, що оцінювало ефекти ліраглутиду в дозі 3,0 мг на день у пацієнтів з ОАС без діабету, які не перебували на CPAP-терапії. Виявлено статистично значуще зниження АНІ порівняно з плацебо (-12,2 проти -6,1 події, $P=0,015$), імовірно, через втрату маси тіла (-5,7% порівняно з -1,6% у групі плацебо, $P<0,0001$) [88]. Лікування ОАС і ЦД 2-го типу препаратами для зниження маси тіла сприяє зниженню кардіометаболічного ризику [89-91].

Баріатрична хірургія дедалі частіше використовується для досягнення значного та тривалого схуднення. Найбільшу ефективність забезпечують рукавна гастректомія та процедури шунтування Roux-en-Y. На сьогодні в клінічній практиці використовуються мінімально інвазивні методики баріатричної хірургії. Аналіз впливу різних методів баріатричної хірургії на ОАС у 13 900 пацієнтів

продемонстрував покращення або зникнення ОАС у 78-90% випадків [92]. Декілька досліджень підтверджують тривалу втрату маси тіла після баріатричної хірургії, а також значне покращення або навітьвилікування ЦД 2-го типу й ОАС. У деяких дослідженнях показано ймовірність рецидиву ОАС після баріатричної хірургії, переважно внаслідок повторного збільшення маси тіла, старіння та перерозподілу жиру в організмі [93-95]. До чинників, які прогнозують стійке помірно-тяжке ОАС після операції, відносять: вік ≥ 50 років, передопераційний АНІ ≥ 30 , втрату маси тіла $<60\%$ і гіпертензію [96]. Отже, для оптимізації кардіометаболічного ризику після баріатричної хірургії рекомендується тривале спостереження за пацієнтами [95].

□ Лікування ЦД 2-го типу

Нещодавнє інтервенційне дослідження, проведене в Іспанії, вивчало вплив покращення контролю глікемії на параметри дихання під час сну в 35 пацієнтів із ЦД 2-го типу та СОАС. Пацієнтам проводили полісомнографію на початку дослідження й після 4 місяців інтенсифікації протидіабетичної терапії (метформін у режимі монотерапії [11,4%] або з іншими пероральними препаратами [22,9%], базальний інсулін як монотерапія або в базально-болюсному режимі [25,7%], арГПП-1 + пероральні препарати [5,7%], базальний інсулін із ГПП-1 [8,6%]). Для мінімізації впливу втрати маси тіла на результати пацієнтів зі зменшенням ІМТ $>2,0$ кг/м² виключено з дослідження. Помірне покращення показників АНІ та нічної гіпоксемії спостерігалось у 24 осіб, які досягли зниження HbA1c $\geq 0,5\%$; кращі результати отримано в пацієнтів, які лікувалися інсуліном [97].

□ Лікування акромегалії

Лікування акромегалії може допомогти вирішити або покращити ОАС у багатьох пацієнтів, але близько 40% демонструють стійкість ОАС, незважаючи на добрий контроль хвороби. Тому слід ретельно контролювати ОАС після початку лікування акромегалії [98]. Надлишок гормону росту при акромегалії безпосередньо впливає на звуження ВДШ, спричиняючи надмірний ріст кісток нижньої та верхньої щелеп, набряк м'яких тканин глотки й макрогловію. Лікування забезпечує частковий регрес указаних змін, але не в усіх пацієнтів [99]. До стійкості ОАС можуть призводити пов'язані з акромегалією явний гіпотиреоз і надмір маси тіла [100].

□ Лікування гіпотиреозу

У пацієнтів з явним гіпотиреозом замісна гормональна терапія зазвичай сприяє нормалізації функції щитоподібної залози, зменшенню ІМТ, товщини шкірної складки, рівнів глікемії та ліпідів крові

й певному покращенню ОАС. Проте сприятливий результат зі значним скороченням періодів апное, хропіння та задухи спостерігався лише в кількох давно проведених дослідженнях з обмеженою кількістю пацієнтів; зникнення ОАС спостерігалося в 66% випадків [101-103]. Зважаючи на значну кількість чинників ризику ОАС (вік, чоловіча стать, менопаузальний статус у жінок, ожиріння), замісної гормональної терапії часто недостатньо для цілкового вирішення проблеми ОАС [3].

□ **Лікування первинного альдостеронізму та синдрому Кушинга**

Невеликі обсерваційні та рандомізовані контрольовані дослідження показали, що в пацієнтів із резистентною гіпертензією й ОАС антагоністи альдостерону сприяють значущому зниженню АНІ [48]. Ймовірно, вплив на ОАС є результатом зниження окружності шиї [104]. Спеціальної літератури щодо впливу лікування синдрому Кушинга на ОАС поки що немає [3].

ЧИ ПОКРАЩУЄ СРАР ЕНДОКРИННІ НАСЛІДКИ ОАС?

Назальний СРАР покращує денні симптоми ОАС, повсякденне функціонування й артеріальний тиск [105, 106]. Останні дані свідчать про те, що прихильності до СРАР можна досягнути в більшості пацієнтів за умови використання сучасних пристроїв, навчання й усунення несправності інтерфейсу маски [107]. Проте відомо також, що для оптимізації лікування ОАС часто потрібні альтернативні методи лікування на додаток до СРАР [108]. Різні фенотипи ОАС потребують індивідуалізованого підходу до лікування, що забезпечує значно кращі результати, ніж стандартний підхід «один розмір для всіх» [109]. Незважаючи на переконливі дані спостережень, немає даних рандомізованих досліджень, які показали б, що СРАР сприяє зниженню частоти інсульту чи інфаркту міокарда [110].

□ **Ожиріння**

У деяких дослідженнях СРАР-терапія асоціювалася зі збільшенням маси тіла. Дослідження з вимірюванням об'єму позаклітинної рідини вказує, що СРАР може спричиняти затримку рідини [111]. Інші дослідники припускають, що СРАР зменшує витрату калорій через зменшення дихальних зусиль [112]. Іншим поясненням збільшення маси тіла в пацієнтів на СРАР-терапії є нормалізація якості життя та відновлення звичної активності, що призводить до нехтування правилами здорової поведінки (частіший прийом їжі, пиво з друзями). Запропоновано також гормональні теорії збільшення маси

тіла внаслідок СРАР-терапії, хоча точні механізми цього ефекту мало зрозумілі [113].

□ **ЦД 2-го типу**

Чи має СРАР сприятливий вплив на метаболізм глюкози, не зрозуміло. Дані літератури повідомляють суперечливі результати. У когорті 888 пацієнтів з ОАС і стабільним серцево-судинним захворюванням упродовж 4 років спостереження не виявлено переваг СРАР щодо контролю глікемії порівняно зі звичайним лікуванням в осіб із ЦД 2-го типу, передіабетом або ризиком діабету [114]. Нещодавній метааналіз, який включав 443 учасники, продемонстрував, що лікування СРАР (тривалість втручання – понад 2 тижні) значно покращило показник НОМА-IR, але не рівень глікемії натще [115]. Єдине рандомізоване дослідження за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу й ОАС, які протягом 3 місяців отримували СРАР або фіктивний СРАР, не продемонструвало позитивного впливу СРАР на HbA1c або інсулінорезистентність [116].

□ **Гіпотиреоз**

У дослідженні за участю пацієнтів із помірним-тяжким ОАС поширеність субклінічного гіпотиреозу та синдрому нетиреоїдного захворювання (СНТЗ), яке характеризується нормальним рівнем ТТГ і низьким рівнем трийодтироніну, становила 8 та 10,4% відповідно. У пацієнтів із СНТЗ нічна гіпоксемія виявилася гіршою, ніж в інших пацієнтів з ОАС. Лікування ОАС сприяло покращенню рівня гормонів у пацієнтів із СНТЗ та субклінічним гіпотиреозом. Під час терапії СРАР у 100% пацієнтів із СНТЗ нормалізувався рівень ТЗ, у 75% пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом знизився рівень ТТГ [117].

□ **Синдром Кушинга**

Вплив СРАР на артеріальний тиск і рівень кортизолу є дискусійним через суперечливі висновки різних досліджень, зумовлені різним дизайном і малим розміром вибірки. Очевидно, СРАР зменшує стрес, спричинений ОАС. Як наслідок, знижується секреція стресових гормонів (кортизолу, катехоламінів), а отже, й артеріальний тиск [118].

ЧИ ПОТРІБНИЙ СКРИНІНГ ОАС ПАЦІЄНТАМ З ЕНДОКРИННИМИ ХВОРОБАМИ?

У звіті Робочої групи з профілактичних послуг США (2017) зазначено, що немає достатніх доказів для скринінгу ОАС за відсутності чітких симптомів [119]. Натомість скринінг ОАС і синдрому гіпоventиляції показаний усім пацієнтам, яким планується бариатрична хірургія, для зниження ризику

періопераційних ускладнень [120]. Підозра на ОАС значно збільшується в чоловіків з окружністю шиї >42,3 см (точність прогнозування помірного-тяжкого ОАС становить 78%) [121].

Систематичну оцінку ризику ОАС можна рекомендувати пацієнтам із ЦД 2-го типу, оскільки лікування ОАС покращує контроль діабету та серцево-судинних чинників ризику. У 2008 р. робоча група Міжнародної федерації діабету рекомендувала цілеспрямований підхід до скринінгу ОАС у пацієнтів із ЦД 2-го типу й ожирінням через значну поширеність ОАС у цій когорті. Крім того, запропоновано скринінг пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності класичних симптомів ОАС. На жаль, ця рекомендація нечасто виконується в повсякденній клінічній практиці [122].

Скринінг ОАС доцільно проводити пацієнтам з акромегалією та явним гіпотиреозом через значну поширеність і невизначений перебіг СОАС після корекції ендокринних розладів. Натомість у пацієнтів із первинним альдостеронізмом поширеність ОАС така сама, як у загальній популяції, що не виправдовує скринінгу [3].

ЧИ ПОТРІБНИЙ СКРИНІНГ ЕНДОКРИННИХ РОЗЛАДІВ ПАЦІЄНТАМ З ОАС?

Рекомендацій щодо скринінгу діабету при ОАС поки що немає. Проте Американська діабетологічна асоціація рекомендує скринінг на діабет в осіб із надмірною масою тіла / ожирінням за наявності принаймні одного з таких чинників ризику: діабет у родича першого ступеня спорідненості, етнічна приналежність до груп високого ризику, анамнез серцево-судинних захворювань, артеріальна гіпертензія, метаболічна дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників, недостатня фізична активність та інші клінічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю [123]. Багато пацієнтів з ОАС демонструють принаймні одну з указаних характеристик, що зумовлює потребу скринінгу на порушення метаболізму глюкози.

Пацієнти із субклінічним гіпотиреозом зазвичай не мають симптомів; діагностика включає визначення ТТГ та вільного тироксину. Скринінг функції щитоподібної залози вважається економічно ефективним під час вагітності [124]. Проте для інших категорій дорослих без симптомів даних щодо

балансу користь/витрати від скринінгу недостатньо [125]. Дискусія щодо цього питання надалі відкрита.

Скринінг на акромегалію доцільний у пацієнтів із СОАС, оскільки поширеність акромегалії в цій когорті у 8-30 разів вища, ніж у загальній популяції [44]. За рекомендаціями Ендокринного товариства, всім пацієнтам із типовими проявами акромегалії пропонується визначення IGF-1 [45]. Визначення IGF-1 у пацієнтів з ОАС доцільно проводити лише за наявності інших супутніх захворювань, як-от діабет або артеріальна гіпертензія [126]. Зважаючи на високу вартість визначення IGF-1, одним із варіантів скринінгу акромегалії може бути розпізнавання легких дисморфічних рис на фотографіях обличчя за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення [127].

ВИСНОВКИ

1. Між ожирінням, ОАС і ЦД 2-го типу існує багато взаємодій, які посилюють кардіометаболічний ризик.
2. Значна поширеність ОАС при ожирінні, ЦД 2-го типу, акромегалії, синдромі Кушинга та явному гіпотиреозі зумовлює потребу активного виявлення ОАС у вказаних когортах.
3. У пацієнтів з ОАС можливе виникнення низки ендокринних розладів, які також потребують скринінгу. Скринінг на акромегалію поки що не рекомендований, але ознаки акромегалії мають детально оцінюватися сомнологом під час обстеження пацієнта з нещодавно діагностованим ОАС, щоб уникнути неправильного діагнозу та небажаних наслідків від відсутності лікування. Потреба скринінгу розладів щитоподібної залози дискутується, але скринінг цілком виправданий у групах ризику або за наявності симптомів. Виявлення пов'язаних з ОАС ендокринних розладів є важливим, оскільки відповідне лікування покращує ОАС.
4. У пацієнтів з ендокринними розладами ОАС недостатньо діагностується та лікується через брак обізнаності фахівців і відсутність систематичного скринінгу.
5. Найкращий результат лікування ОАС забезпечує комплексний персоналізований підхід за участю мультидисциплінарної команди, до складу якої доцільно включити ендокринолога.

Література

1. Fietze I., Laharnar N., Obst A., et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnoea with gender and age differences – results of SHIP-Trend. *J. Sleep Res.* 2019; 28 (5): e12770.
2. Espiritu J.R.D. Health consequences of obstructive sleep apnea. *J. Sleep Disord. Ther.* 2019; 8: 307. doi: 10.35248/2167-0277.19.8.307.
3. Akset M., Poppe K.G., Kleynen P., et al. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: a bidirectional relationship. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2023 Jan; 98 (1): 3-13. doi: 10.1111/cen.14685.
4. BC Guidelines. Obstructive sleep apnea: assessment and management in adults. 2021. Available at: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/sleep-apnea>.
5. Parati G., Lombardi C., Hedner J., et al.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 523-38. doi: 10.1183/09031936.00226711.
6. Arachchige M.A., Steier J. Beyond usual care: a multidisciplinary approach towards the treatment of obstructive sleep apnoea. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Jan 5; 8: 747495. doi: 10.3389/fcvm.2021.747495.
7. Lai V., Carberry J.C., Eckert D.J. Sleep apnea phenotyping: implications for dental sleep medicine. *J. Dent. Sleep Med.* 2019; 6 (2).
8. Marin-Oto M., Vicente E.E., Marin J.M. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. *Multidiscip. Respir. Med.* 2019; 14: 21. doi: 10.1186/s40248-019-0186-3.
9. What Happens During OSA. Sleep Apnea. healthysleep.med.harvard.edu. Available at: <http://healthysleep.med.harvard.edu/sleep-apnea/what-is-osa/what-happens#:~:text=When%20we%20sleep%2C%20there%20is>.
10. Sleep apnea creates gaps in life memories: people with sleep apnea struggle to remember details of memories from their own lives putting them at risk of depression. *ScienceDaily*. 2019. Available at: <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/01/190131101103.htm>.
11. Personal & Societal Consequences | Sleep Apnea. [Harvard.edu](http://healthysleep.med.harvard.edu/sleep-apnea/living-with-osa/persona-societal). 2010. Available at: <http://healthysleep.med.harvard.edu/sleep-apnea/living-with-osa/persona-societal>.
12. Bosi M., De Vito A., Eckert D., et al. Qualitative phenotyping of obstructive sleep apnea and its clinical usefulness for the sleep specialist. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17 (6): 2058. doi: 10.3390/ijerph17062058.
13. Carberry J.C., Amatoury J., Eckert D.J. Personalized management approach for OSA. *Chest*. 2018; 153 (3): 744-755.
14. Shamsuzzaman A.S., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290 (14): 1906-1914.
15. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163 (1): 19-25.
16. Toolkit For Commissioning and Planning Local NHS Services in the UK Obstructive Sleep Apnoea (OSA). Available at: https://www.blf.org.uk/sites/default/files/OSA_Toolkit_2015_BLF_0.pdf.
17. Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T., et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15.
18. Zreagat M., Hassan R., Samsudin A.R., et al. Tonsil size and Mallampati score as clinical predictive factors for obstructive sleep apnea severity in children. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2021 Jul 1; 22 (7): 850-853.
19. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA*. 2020; 323 (14): 1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
20. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
21. Schwartz A.R., Patil S.P., Laffan A.M., et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (2): 185-92. doi: 10.1513/pats.200708-137MG.
22. Hruby A., Manson J.E., Qi L., et al. Determinants and consequences of obesity. *Am. J. Public Health*. 2016; 106 (9): 1656-62. doi: 10.2105/AJPH.2016.303326.
23. Carneiro G., Zanella M.T. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism*. 2018; 84: 76-84. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.008.
24. Tock L., Carneiro G., Togeiro S.M., et al. Obstructive sleep apnea predisposes to nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 2014; 20 (3): 244-51. doi: 10.4158/EP12366.OR.
25. Izumi S., Ribeiro-Filho F.F., Carneiro G., et al. IGF-1 levels are inversely associated with metabolic syndrome in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2016; 12 (4): 487-93. doi: 10.5664/jcsm.5672.
26. Subramanian A., Adderley N.J., Tracy A., et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (5): 954-963. doi: 10.2337/dc18-2004.
27. Balkau B., Vol S., Loko S., et al.; Epidemiologic Study on the Insulin Resistance Syndrome Study Group. High baseline insulin levels associated with 6-year incident observed sleep apnea. *Diabetes Care*. 2010; 33 (5): 1044-9. doi: 10.2337/dc09-1901.
28. Pillai A., Warren G., Gunathilake W., Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol. Ther.* 2011; 13 (9): 945-9. doi: 10.1089/dia.2011.0005.
29. Bottini P., Redolfi S., Dottorini M.L., Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration*. 2008; 75 (3): 265-71. doi: 10.1159/000100556.
30. Bahnasy W.S., El-Heneedy Y.A.E., El-Seidy E.A.S., et al. Sleep disturbances in diabetic peripheral neuropathy patients: a clinical and polysomnographic study. *Egypt J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg.* 2018; 54 (1): 23. doi: 10.1186/s41983-018-0024-0.
31. Xue P., Covassin N., Ran X., et al. Association of parameters of nocturnal hypoxemia with diabetic microvascular complications: a cross-sectional study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 170: 108484. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108484.
32. The IDF Consensus Statement on Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. *International Diabetes Federation*; 2008.
33. Marin G., Pons A., Baltzinger P., et al. Obstructive sleep apnoea in people with type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet. Med.* 2015; 32 (1): 90-6. doi: 10.1111/dme.12582.
34. Song S.O., He K., Narla R.R., et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (2): 144-155. doi: 10.4093/dmj.2018.0256.
35. Ding X.X., Wu Y.L., Xu S.J., et al. A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes. *Sleep Breath.* 2014; 18 (4): 703-713.
36. Bourjaily G., Danilack V.A., Bublit M.H., et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Medicine*. 2017; 38: 50-57.
37. Reutrakul S., Zaidi N., Wroblewski K., et al. Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (10): 4195-4202.
38. Bublit M.H., Carpenter M., Amin S., et al. The role of inflammation in the association between gestational diabetes and obstructive sleep apnea: a pilot study. *Obstetric Medicine*. 2018; 11 (4): 186-191.
39. Wanitcharoenkul E., Chirakalwasan N., Amnakkittikul S., et al. Obstructive sleep apnea and diet-controlled gestational diabetes. *Sleep Medicine*. 2017; 39: 101-107.
40. Sorensen J.R., Winther K.H., Bonnema S.J., et al. Respiratory manifestations of hypothyroidism: a systematic review. *Thyroid*. 2016; 26 (11): 1519-1527. doi: 10.1089/thy.2015.0642.
41. Bruyneel M., Veltri F., Poppe K. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2019; 23 (2): 567-573. doi: 10.1007/s11325-018-1746-z.
42. Attal P., Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (2): 483-95. doi: 10.1210/jc.2009-1912.
43. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390 (10101): 1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
44. Attal P., Chanson P. Screening of acromegaly in adults with obstructive sleep apnea: is it worthwhile? *Endocrine*. 2018; 61 (1): 4-6. doi: 10.1007/s12020-018-1618-0.
45. Bruyneel M., Veltri F., Sitoris G., et al. Prevalence of acromegaly in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2022; 96 (6): 918-921. doi: 10.1111/cen.14463.
46. Wang L.U., Wang T.Y., Bai Y.M., et al. Risk of obstructive sleep apnea among patients with Cushing's syndrome: a nationwide longitudinal study. *Sleep Med.* 2017; 36: 44-47. doi: 10.1016/j.sleep.2017.04.016.
47. Gokosmanoğlu F., Güzel A., Kan E.K., Atmaca H. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in patients with Cushing's syndrome compared with weight- and age-matched controls. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (3): 267-272. doi: 10.1530/EJE-16-0815.
48. Pecori A., Buffolo F., Pieroni J., et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: casual association or pathophysiological link? *Horm. Metab. Res.* 2020; 52 (6): 366-372. doi: 10.1055/a-1133-7255.
49. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J. Physiol.* 2013; 591 (5): 1179-93. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159.
50. Buffolo F., Li Q., Monticone S., et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: a cross-sectional multi-ethnic study. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1532-1540. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13833.
51. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (5): 1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
52. Bonsignore M.R., Suarez Giron M.C., Marrone O., et al. Personalised medicine in sleep respiratory disorders: focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170069. doi: 10.1183/16000617.0069-2017.
53. Tomfohr L.M., Edwards K.M., Dimsdale J.E. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med. Rev.* 2012; 16 (3): 243-9. doi: 10.1016/j.smrv.2011.05.003.
54. Carneiro G., Togeiro S.M., Hayashi L.F., et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24-h blood pressure profile in obese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 295 (2): E380-4. doi: 10.1152/ajpendo.00780.2007.
55. Zhang W.D., Zhang J.W., Wu K.F., et al. Effect of aldosterone antagonists on obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31 (12): 855-856. doi: 10.1038/jhh.2017.70.
56. Lanfranco F., Motta G., Minetto M.A., et al. Growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in obstructive sleep apnea syndrome: an update. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33 (3): 192-6. doi: 10.1007/BF03346580.
57. Gilardini L., Lombardi C., Redaelli G., et al. Effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea and high urinary metanephrines. *J. Hypertens.* 2018; 36 (1): 199-204. doi: 10.1097/HJH.0000000000001507.

58. Punjabi N.M., Beamer B.A. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (3): 235-40. doi: 10.1164/rccm.200809-1392OC.
59. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (5): 670-6. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001.
60. Almendros I., Basoglu Ö.K., Conde S.V., et al. Metabolic dysfunction in OSA: is there something new under the sun? *Sleep Res.* 2022; 31 (1): e13418. doi: 10.1111/jsr.13418.
61. Sacramento J.F., Andrzejewski K., Melo B.F., et al. Exploring the mediators that promote carotid body dysfunction in type 2 diabetes and obesity related syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (15): 5545. doi: 10.3390/ijms21155545.
62. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2016; 30: 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
63. Bruyneel M., Kleynen P., Poppe K. Prevalence of undiagnosed glucose intolerance and type 2 diabetes in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020; 24 (4): 1389-1395. doi: 10.1007/s11325-019-01989-y.
64. Zhang M., Zhang W., Tan J., et al. Role of hypothyroidism in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (6): 1059-64. doi: 10.1185/03007995.2016.1157461.
65. Bozkurt N.C., Karbek B., Cakal E., et al. The association between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. J.* 2012; 59 (11): 981-8. doi: 10.1507/endocrj.e12-0106.
66. Drager L.F., Jun J.C., Polotsky V.Y. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24 (5): 843-51. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.011.
67. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013; 23 (6): 646-53. doi: 10.1089/thy.2011.0499.
68. Marzullo P., Minocci A., Tagliaferri M.A., et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (8): 3965-72. doi: 10.1210/jc.2009-2798.
69. Mohammadi H., Rezaei M., Sharafkhaneh A., et al. Serum testosterone/cortisol ratio in people with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (1): e23011. doi: 10.1002/jcla.23011.
70. Mostafa R.M., Kamel N.M., Elsayed E.M., Saad H.M. Assessment of sexual functions in male patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Otolaryngol.* 2021; 42 (2): 102899. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102899.
71. Netzer N.F., Eliasson A.H., Strohl K.P. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath.* 2003; 7 (1): 25-9. doi: 10.1007/s11325-003-0025-8.
72. Ahmad M., Makati D., Akbar S. Review of and updates on hypertension in obstructive sleep apnea. *Int. J. Hypertens.* 2017; 2017: 1848375. doi: 10.1155/2017/1848375.
73. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2017; 13 (03): 479-504.
74. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-5.
75. Nuckton T.J., Glidden D.V., Browner W.S., Claman D.M. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006; 29 (7): 903-938.
76. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146 (5): 1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
77. Khan S.U., Duran C.A., Rahman H., et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (24): 2291-2297. doi: 10.1093/eurheartj/ehx597.
78. Weber M., Carter J., White E.K., Weidenbecher M. A comprehensive and multidisciplinary approach to obstructive sleep apnea: case examples. *J. of Clin. Otorh.* 2021; 3 (1). doi: 10.31579/2692-9562/020.
79. Mukherjee S., Patel S.R., Kales S.N., et al.; American Thoracic Society ad hoc Committee on Healthy Sleep. An official American Thoracic Society statement: the importance of healthy sleep. Recommendations and future priorities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (12): 1450-8. doi: 10.1164/rccm.201504-0767ST.
80. Vallat R., Berry S.E., Tsereteli N., et al. How people wake up is associated with previous night's sleep together with physical activity and food intake. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 7116. doi: 10.1038/s41467-022-34503-2.
81. Singh P., Beyl R.A., Stephens J.M., et al. Effect of sleep restriction on insulin sensitivity and energy metabolism in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 1: 1. doi: 10.1002/oby.23739.
82. Kurnool S., McCowen K.C., Bernstein N.A., et al. Sleep apnea, obesity, and diabetes – an intertwined trio. *Curr. Diab. Rep.* 2023; 23: 165-171. doi: 10.1007/s11892-023-01510-6.
83. Awad K.M., Malhotra A., Barnett J.H., et al. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am. J. Med.* 2012; 125 (5): 485-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.11.025.
84. Iftikhar I.H., Bittencourt L., Youngstedt S.D., et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med.* 2017; 30: 7-14. doi: 10.1016/j.sleep.2016.06.001.
85. Berge J., Hjelmessaeth J., Hertel J.K., et al. Effect of aerobic exercise intensity on energy expenditure and weight loss in severe obesity – a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2021; 29 (2): 359-369. doi: 10.1002/oby.23078.
86. Park I., Díaz J., Matsumoto S., et al. Exercise improves the quality of slow-wave sleep by increasing slow-wave stability. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 4410. doi: 10.1038/s41598-021-83817-6.
87. Schauer P.R., Kashyap S.R., Wolski K., et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (17): 1567-76. doi: 10.1056/NEJMoa1200225.
88. Blackman A., Foster G.D., Zammit G., et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2016; 40 (8): 1310-9. doi: 10.1038/ijo.2016.52.
89. Aaseth J., Ellefsen S., Alehagen U., et al. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – an update. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 140: 111789. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111789.
90. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (3): 205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
91. Frías J.P., Fernández Landó L., Brown K. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in type 2 diabetes. Reply. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (7): e17. doi: 10.1056/NEJMc2114590.
92. Sarkosh K., Switzer N.J., El-Hadi M., et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes. Surg.* 2013; 23 (3): 414-23. doi: 10.1007/s11695-012-0862-2.
93. Eisenberg D., Shikora S.A., Aarts E., et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2023; 33 (1): 3-14. doi: 10.1007/s11695-022-06332-1.
94. Raphaelson J.R., Schmickl C.N., Sonners C., et al. Obesity hypoventilation syndrome and postsurgical outcomes in a bariatric surgery cohort. *Obes. Surg.* 2022 Jul; 32 (7): 1-7. doi: 10.1007/s11695-022-06073-1.
95. Kreitinger K.Y., Lui M.M.S., Owens R.L., et al. Screening for obstructive sleep apnea in a diverse bariatric surgery population. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28 (11): 2028-2034. doi: 10.1002/oby.23021.
96. de Raaff C.A., Coblijn U.K., Ravesloot M.J., et al. Persistent moderate or severe obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: which patients? *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016; 12 (10): 1866-1872. doi: 10.1016/j.soard.2016.03.014.
97. Gutiérrez-Carrasquilla L., López-Cano C., Sánchez E., et al. Effect of glucose improvement on nocturnal sleep breathing parameters in patients with type 2 diabetes: the Candy Dreams Study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (4): 1022. doi: 10.3390/jcm9041022.
98. Chempla D., Attal P., Maione L., et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (8): 2925-31. doi: 10.1210/jc.2013-4288.
99. Parolin M., Dassié F., Alessio L., et al. Obstructive sleep apnea in acromegaly and the effect of treatment: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (3): dgz116. doi: 10.1210/clinem/dgz116.
100. Bruyneel M., Haumont S., Devuyst F. Les apnées du sommeil disparaissent-elles une fois l'acromégalie traitée ? [Does sleep apnea disappear once acromegaly is adequately treated?]. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (5): 405-8. French. doi: 10.1016/j.rmr.2015.07.002.
101. Lin C.C., Tsan K.W., Chen P.J. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest.* 1992; 102 (6): 1663-7. doi: 10.1378/chest.102.6.1663.
102. Hira H.S., Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. *J. Assoc. Physicians India.* 1999; 47 (6): 615-8.
103. Jha A., Sharma S.K., Tandon N., et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med.* 2006; 7 (1): 55-61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
104. Wolley M.J., Pimenta E., Calhoun D., et al. Treatment of primary aldosteronism is associated with a reduction in the severity of obstructive sleep apnoea. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31 (9): 561-567. doi: 10.1038/jhh.2017.28.
105. Jenkinson C., Davies R.J., Mullins R., Stradling J.R. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet.* 1999; 353 (9170): 2100-5. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10532-9.
106. Pepperell J.C., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N., et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002; 359 (9302): 204-10. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07445-7.
107. Malhotra A., Crocker M.E., Willes L., et al. Patient engagement using new technology to improve adherence to positive airway pressure therapy: a retrospective analysis. *Chest.* 2018; 153 (4): 843-850. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.005.
108. Jen R., Grandner M.A., Malhotra A. Future of sleep-disordered breathing therapy using a mechanistic approach. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (7): 880-8. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.007.
109. Malhotra A., Mesarwi O., Pepin J.L., Owens R.L. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26 (6): 609-614. doi: 10.1097/MCP.0000000000000724.
110. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agustí A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365 (9464): 1046-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
111. Herculano S., Grad G.F., Drager L.F., et al. Weight gain induced by continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea is mediated by fluid accumulation: a randomized crossover controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 134-136. doi: 10.1164/rccm.202005-1853LE.
112. Stenlöf K., Grunstein R., Hedner J., Sjöström L. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (6 Pt. 1): E1036-43. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.6.E1036.

113. O'Donnell C.P. *Metabolic consequences of intermittent hypoxia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 618: 41-9. doi: 10.1007/978-0-387-75434-5_4.
114. Loffler K.A., Heeley E., Freed R., et al.; SAVE Substudy Investigators. *Continuous positive airway pressure treatment, glycemia, and diabetes risk in obstructive sleep apnea and comorbid cardiovascular disease*. *Diabetes Care*. 2020; 43 (8): 1859-1867. doi: 10.2337/dc19-2006.
115. Abud R., Salgueiro M., Drake L., et al. *Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis*. *Sleep Med.* 2019; 62: 14-21. doi: 10.1016/j.sleep.2018.12.017.
116. West S.D., Nicoll D.J., Wallace T.M., et al. *Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes*. *Thorax*. 2007; 62 (11): 969-74. doi: 10.1136/thx.2006.074351.
117. Petrone A., Mormile F., Bruni G., et al. *Abnormal thyroid hormones and non-thyroidal illness syndrome in obstructive sleep apnea, and effects of CPAP treatment*. *Sleep Med.* 2016; 23: 21-25. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.002.
118. Ken-Dror G., Fry C.H., Murray P., et al. *Changes in cortisol levels by continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: meta-analysis of 637 individuals*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021; 95 (6): 909-917. doi: 10.1111/cen.14573.
119. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. *Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. *JAMA*. 2017; 317 (4): 407-414. doi: 10.1001/jama.2016.20325.
120. de Raaff C.A.L., de Vries N., van Wagenveld B.A. *Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update*. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018; 31 (1): 104-109. doi: 10.1097/ACO.0000000000000542.
121. Polesel D.N., Nozoe K.T., Tufik S.B., et al. *Gender differences in the application of anthropometric measures for evaluation of obstructive sleep apnea*. *Sleep Sci.* 2019; 12 (1): 2-9. doi: 10.5935/1984-0063.20190048.
122. Seetho I.W., O'Brien S.V., Hardy K.J., Wilding J.P.H. *Obstructive sleep apnoea in diabetes – assessment and awareness*. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2014; 14: 105-108.
123. American Diabetes Association. *2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019*. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl. 1): S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002.
124. Dosiou C., Barnes J., Schwartz A., et al. *Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (5): 1536-46. doi: 10.1210/jc.2011-2884.
125. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162 (9): 641-50. doi: 10.7326/M15-0483.
126. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., et al.; Endocrine Society. *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (11): 3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
127. Kong X., Gong S., Su L., et al. *Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods*. *EBioMedicine*. 2018; 27: 94-102. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.015.



Чіам 5 років! ■ Чіам 5 років! ■ Чіам 5 років! ■ Чіам 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>

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 крохмалюгліколят (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.
Глінкер 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.

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

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



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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI