

№ 5 / 2022

ЕндоPractice

Освітньо-практичний журнал

- *Хвороба Грейвса: рухаючись уперед*
- *Фармакологічне лікування діабету 2 типу залежно від коморбідних станів у закладах первинної ланки медичної допомоги*
- *Пародонтит й імплантологічні ускладнення при цукровому діабеті*





УКРАЇНА ПОНАД УСЕ!



І все на світі треба пережити,
 І кожен фініш – це, по суті, старт,
 І наперед не треба ворожити,
 І за минулим плакати не варт.
 Тож веселімся, людоньки, на людях,
 Хай меле млин свою одвічну дерть.
 Застряло серце, мов осколок в грудях,
 Нічого, все це вилікує смерть.
 Хай буде все небачене побачено,
 Хай буде все пробачене пробачено,
 Хай буде вік прожито, як належить,
 На жаль, від нас нічого не залежить...
 А треба жити. Якось треба жити.
 Це зветься досвід, витримка і гарт.
 І наперед не треба ворожити,
 І за минулим плакати не варт.
 Отак як є. А може бути й гірше,
 А може бути зовсім, зовсім зле.
 А поки розум од біди не згірк ще, –
 Не будь рабом і смійся як Рабле!
 Тож веселімся, людоньки, на людях,
 Хай меле млин свою одвічну дерть.
 Застряло серце, мов осколок в грудях,
 Нічого, все це вилікує смерть.
 Хай буде все небачене побачено,
 Хай буде все пробачене пробачено.
 Єдине, що від нас іще залежить, –
 Принаймні вік прожити як належить.

Ліна КОСТЕНКО



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

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН:

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

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

Підписано до друку 15.02.2022 р. Наклад 200 прим.

Виходить 6 разів на рік



У номері:

- 6** АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ.
КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ
Фармакологічне лікування діабету 2 типу залежно від коморбідних станів у закладах первинної ланки медичної допомоги
- 14** ДОСЛІДЖЕННЯ.
ДОКАЗОВА ПРАКТИКА
Практичний досвід призначення інсулінотерапії із самостійним титруванням дози пацієнтом до досягнення мети в умовах війни в Україні
- 20** ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ.
ВИЗНАЧАЄМО
Хвороба Грейвса: рухаючись уперед
- 26** ЕНДОРЕВ'Ю.
ВАРТО ЗНАТИ
Пародонтит й імплантологічні ускладнення при цукровому діабеті
- 30** ЕНDOVісник. ДАЙДЖЕСТ
Неалкогольна жирова хвороба печінки та діабет 2 типу: оновлення

- 34** СВІТ НАВКОЛО.
ЦІКАВО ДІЗНАТИСЯ
Медичні загадки: рідкісні ендокринні й метаболічні синдроми

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹



Форксіга
(дапагліфозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

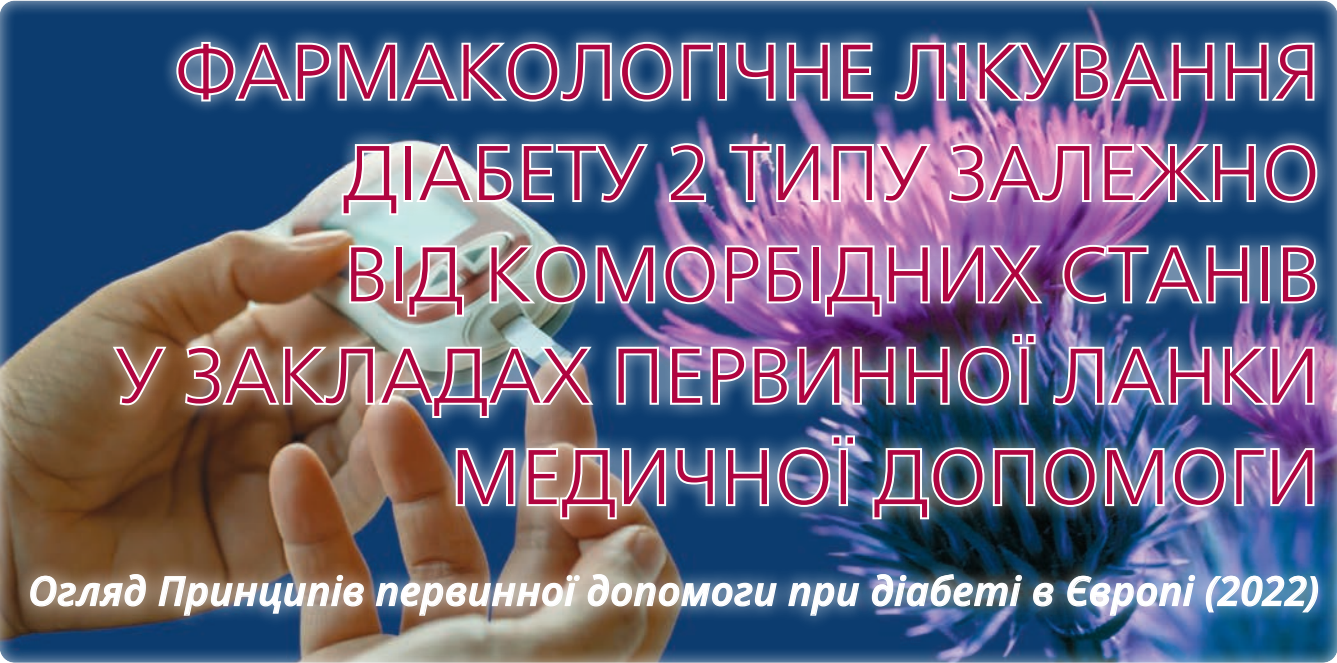


Скорочення: ЦД – цукровий діабет.

Література: 1. Adapted from Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98–S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропороційно моногідрату у вивільненні 5 або 10 мг. **Фармакогравітація:** **увага:** Засіб, що застосовується при цукровому діабеті, не підходить для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Лікування:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози:** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібен приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язі з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна, при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції:** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування:** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтам із ШФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШФ постійно нижчий 45 мл/хв. Дослідження дапагліфозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (ШФ < 30 мл/хв) є обмеженими. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем тиску в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутньої захворювання, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму внутрішньочеревної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму внутрішньочеревної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його підозрі застосування дапагліфозину слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозин можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурунь, застосування препарату Форксига необхідно призупинити та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до 18 років на цей час ще не встановлено. **Увага:** По 10 таблеток у блистері, по 6 блистерів у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія вірусу:** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації про Форксигу, затверджену Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапиться випадок викликання побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (вартість відповідального за фармаконадзор) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нас цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerreporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/296-globalreporting.com/va/ua/home.html?/Ukraine>. Прохання за посиланнями та дотримуватися інструкції. За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенка Україна» - 01033, м. Київ, вул. Сміт Прайових, 54, тел. 391 52 81, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013–2021.

AstraZeneca



Підготувала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

На сьогодні 537 млн людей на планеті хворі на діабет, із них 90% – на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. За відсутності своєчасного й ефективного лікування погано контрольований ЦД 2 типу спричиняє загрозливі для життя ускладнення – серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічну хворобу нирок (ХХН), ампутації кінцівок і втрату зору. Більшості пацієнтів притаманна поліморбідність.

Однак основною причиною захворюваності та смертності в цій когорті є ССЗ. Комплексне лікування діабету передбачає не лише досягнення глікемічних цілей, а й обов’язкову стратифікацію серцево-судинного ризику (рис. 1) та первинну або вторинну профілактику ССЗ.

Встановлені ССЗ – загальноновизнаний і найважливіший предиктор майбутніх великих несприятливих серцево-судинних подій (ВНССП). В осіб із ЦД 2 типу

сильними незалежними предикторами ВНССП є також альбумінурія та зниження розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Ранній початок ЦД 2 типу вказує на агресивнішу форму хвороби з погляду серцево-судинного ризику. Отже, будь-яка зі вказаних характеристик означає дуже високий ризик. Інших пацієнтів автоматично вважають групою високого ризику, оскільки ЦД 2 типу – один з основних чинників ризику ССЗ.

ДУЖЕ ВИСОКИЙ РИЗИК встановлюють у пацієнтів, які мають будь-яку з таких ознак:

- ССЗ в анамнезі: ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання та захворювання периферичних артерій
- Перенесені інфаркт міокарда, інсульт, артеріальна ревазуляризація
- Клінічно значущий атеросклероз: попередня транзиторна ішемічна атака, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, ампутація, застійна серцева недостатність II-IV класів за NYHA
- Стеноз будь-якої артерії >50%, симптомна чи безсимптомна хвороба коронарних артерій, підтверджена методами візуалізації
- Наявність декількох неконтрольованих чинників ризику ССЗ (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, куріння та/або відсутність фізичної активності)
- ХХН ≥3 стадії: рШКФ <60 мл/хв/1,73 м²
- Альбумінурія
- Вік <40 років на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу

Усіх інших пацієнтів із ЦД 2 типу, включно з пацієнтами віком ≥65 років, відносять до категорії **високого ризику**

Рис. 1. Стратифікація ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу

ТАБЛИЦЯ. Особливості гіпоглікемічних засобів різних класів

Препарат/клас Механізм дії	Прояви побічної дії	Практичні поради, способи зменшення небажаних ефектів
Метформін • Зменшення утворення глюкози в печінці	Шлунково-кишкові симптоми відзначають у ≈25%, повну непереносимість – у 5% (жінки, особи похилого віку)	Здебільшого шлунково-кишкові симптоми є дозозалежними та виникають на початку терапії; менш виражені за умови прийому препарату під час їди та поступового підвищення дози
Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 • Посилення глюкозозалежної продукції інсуліну • Пригнічення глюкозозалежної секреції глюкагону • Уповільнення спорожнення шлунка • Зниження апетиту	Шлунково-кишкові симптоми (нудота, діарея, блювання, зниження апетиту, біль у животі, запор). Ризик гострого панкреатиту (дуже рідко). Ризик діабетичної ретинопатії для семаглутиду (дослідження SUSTAIN 6). Ризик холецистолітазу та пов'язаних ускладнень – холециститу, непрохідності жовчних шляхів для ліраглутиду (аналіз дослідження LEADER)	Шлунково-кишкові симптоми переважно легкі/помірні та тимчасові (на початку терапії). Якщо пацієнт не толерує поступового підвищення дози, треба повернутися до нижчої дози; підвищення дози не раніше ніж за 1-2 тижні. Для зменшення нудоти рекомендується здорова негостра їжа невеликими порціями. Щоб уникнути місцевих реакцій, щотижня змінювати місце ін'єкції
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу • Посилення виведення глюкози із сечею • Запобігання реабсорбції глюкози в каналцях	Інфекції сечостатевого шляху (вищий ризик у жінок, потенційно більший вплив на якість життя людей похилого віку). Часті: гіповолемія при застосуванні ертугліфозину. Рідкісні: зневоднення, артеріальна гіпотензія через поліурію, ризик ампутації нижніх кінцівок, кетоацидоз, гангрена Фурньє	Адекватна інтимна гігієна для уникнення генітальних грибкових інфекцій, моніторинг і лікування сечостатевого інфекцій. Моніторинг гіповолемії, тимчасове скасування в умовах зниженого перорального споживання рідини / втрат рідини (блювання, діарея, кровотеча). Канагліфозин: обережно в осіб групи ризику переломів (переломи в анамнезі, ризик падінь)
Інгібітори дипептидилпептидази-4 • Посилення глюкозозалежної продукції інсуліну • Пригнічення глюкозозалежної секреції глюкагону	Головний біль, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних і сечостатевого шляхів. Нейтральний вплив на мікротамакросудинні ускладнення, за винятком саксагліптину (!)	Уникати призначення саксагліптину пацієнтам із серцевою недостатністю (підвищує ризик госпіталізації)
Похідні сульфонілсечовини • Посилення секреції інсуліну	Збільшення маси тіла. Ризик розвитку гіпоглікемії	Гіпоглікемія зазвичай виникає при застосуванні високих доз; призначати з обережністю в ситуаціях із високою ймовірністю гіпоглікемії. Збільшенню маси тіла протидіє одночасне застосування метформіну. Лише гліклазид можна призначати при ХХН ≥3 стадії. Дози інших препаратів треба зменшити в осіб із ШКФ 60-90 мл/хв/1,73 м²; при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² вони протипоказані. Навіть у разі застосування гліклазиду в таких пацієнтів можуть виникати тривалі епізоди гіпоглікемії
Піоглітазон • Посилює чутливість до інсуліну	Збільшення маси тіла, набряки, ризик перелому кісток, втрата кісткової маси	Не призначати пацієнтам з активним раком сечового міхура чи раком в анамнезі, а також особам із ризиком серцевої недостатності та переломів кісток (жінки після менопаузи, попередні переломи)
Глініди • Посилення секреції інсуліну	Помірне збільшення маси тіла. Ризик гіпоглікемії низький	
Інсулін • Стимулює інсуліновий рецептор, що збільшує викид інсуліну та знижує утворення глюкози	Ризик гіпоглікемії. Збільшення маси тіла	При гіпоглікемії розгляньте можливість зменшення дози або зміни часу ін'єкції. Щоб уникнути місцевих реакцій, доцільно змінювати місце ін'єкції
Акарбоза • Зменшує швидкість усмоктування вуглеводів	Метеоризм, діарея	Побічні ефекти можна пом'якшити, якщо повільно збільшувати дозу

Лікарі первинної ланки як експерти з «лікування людини загалом» мають використовувати свій досвід для розроблення комплексного плану терапії, що відповідатиме всім проблемам пацієнта. Загальний доказовий підхід – оптимальний шлях вирішення складних проблем, пов’язаних із поліморбідністю, й уникнення пасток ізольованого лікування кожної хвороби. Сімейний лікар має унікальну можливість прийняття спільних із пацієнтом рішень щодо встановлення основних терапевтичних цілей з урахуванням переваг і ризиків різних варіантів терапії (табл.), доступності, вартості ліків і можливостей відшкодування. Для спрощення вибору терапії запропоновано візуальну оцінку пацієнта (рис. 2).

Модифікація способу життя. У рамках терапії першої лінії всім пацієнтам показане індивідуальне комплексне консультування щодо змін способу життя, що передбачає контроль маси тіла, фізичну активність, дієтичне харчування та припинення куріння. Дотримання цих заходів та їхню ефективність треба контролювати під час кожного візиту що 3-6 місяців.

Метформін – це економічно ефективний варіант гіпоглікемічної терапії та засіб I лінії для більшості пацієнтів із нещодавно встановленим ЦД 2 типу. Лікування асоціюється зі втратою маси тіла та меншою частотою епізодів гіпоглікемії порівняно з інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Перевагою препаратів уповільненого вивільнення є менша поширеність небажаних шлунково-кишкових ефектів, а препарати пролонгованої дії сприяють зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові. Є дані про користь метформіну при інфаркті міокарда (ІМ), але в тривалій перспективі його здатність знижувати ризик розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу чітко не визначена.

Якщо індивідуальні цілі глікемії не досягнуті через 3 місяці, треба інтенсифікувати лікування. З’являються докази на підтримку раннього призначення другого терапевтичного засобу на додачу до метформіну замість збільшення його дози. Подвійну терапію можна розглядати через 3 місяці після початку лікування метформіном у пацієнтів, які отримують користь від кращого глікемічного контролю, особливо за високого початкового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Рішення про початок подвійної терапії приймається з огляду на індивідуальні характеристики пацієнта та цілі лікування. Для пацієнтів, які отримують подвійну терапію, але не досягають цілей, слід ретельно розглянути додаткову інтенсифікацію для кращого контролю глікемії й уникнення терапевтичної інертності.



ПАЦІЄНТИ З ДУЖЕ ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ

Останні дослідження продемонстрували зв’язок між зниженням HbA_{1c} та зменшенням частоти серцево-судинних подій завдяки застосуванню препаратів, які не спричиняють значної гіпоглікемії. Епізоди тяжкої гіпоглікемії часто виникають у разі надто суворих цілей глікемії та суттєво збільшують ризик смерті й несприятливих серцево-судинних подій. Метааналізи та довгострокові спостереження вказують на помірне зниження ризику певних макросудинних ускладнень на тлі довгострокової інтенсивної глюкозознижувальної терапії.



ПАЦІЄНТИ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ ССЗ (АСССЗ)

За визначенням, АСССЗ – це атеросклероз, що призводить до ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної хвороби або захворювання периферичних артерій. Саме ця група становить лівову частку захворюваності та смертності в осіб із ЦД 2 типу. Коли постає питання вибору найбільш вдалого й ефективного глюкозознижувального засобу для застосування після або разом із метформіном, наявність АСССЗ аргументує вибір, який не тільки зменшить HbA_{1c} , а й мінімізує ризик смерті, погіршення АСССЗ та госпіталізації. У пацієнтів із високим ризиком інсульту важливим є ретельний контроль артеріального тиску.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) рекомендовані для початкової інтенсифікації. Дослідження LEADER продемонструвало перевагу ліраглутиду порівняно з плацебо щодо зниження ризику серцево-судинної смерті, нефатальних ІМ та інсульту. У дослідженні SUSTAIN 6 сукупна частота смерті від ССЗ, нефатальних ІМ та інсульту в групі ін’єкційного семаглутиду була на 26% нижчою, ніж у групі плацебо без суттєвого збільшення кількості епізодів тяжкої гіпоглікемії. Дослідження PIONEER 6 порівнювало пероральну форму семаглутиду з плацебо та підтвердило відсутність серцево-судинного ризику. В обох дослідженнях у групах семаглутиду відзначено частіші ускладнення ретинопатії (крововилив у склоподібне тіло, сліпота чи потреба лікування інтравітреальним препаратом / фотокоагуляцією) за умови значного та швидкого зниження HbA_{1c} . Результати дослідження REWIND показали, що додавання дулаглутиду до попередньої терапії знижує первинний комплекс серцево-судинних подій протягом 5 років у широкого кола людей із ЦД 2 типу (лише 31% із ССЗ). Ризик ураження очей був вищим у групі

ДО ЯКОЇ КАТЕГОРІЇ НАЛЕЖИТЬ ВАШ ПАЦІЄНТ ІЗ ЦД 2 ТИПУ?

- Незважаючи на те що пацієнт може мати декілька супутніх захворювань, пов’язаних із діабетом 2 типу, **треба лікувати найважливіші**
- Усім пацієнтам показане консультування щодо **способу життя** (менеджмент маси тіла, фізична активність, дієта, відмова від куріння)

ГРУПА ДУЖЕ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Пацієнти з атеросклеротичним ССЗ

- Розглянути комбінацію **метформін + ІНЗКТГ-2/арГПП-1** замість покрокової монотерапії (Е)
- Терапія I лінії: **метформін** (А)
- Терапія II лінії: **арГПП-1** або **ІНЗКТГ-2** з доведеними серцево-судинними перевагами (А)
- Базальний інсулін лише за потреби контролю глікемії, якого не досягнуто іншими засобами (Е)

Пацієнти із серцевою недостатністю

- Розглянути комбінацію **метформін + ІНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (Е)
- Терапія I лінії: метформін (А)
- Терапія II лінії: **ІНЗКТГ-2** (сприятливий вплив – А); **арГПП-1** можна розглядати індивідуально (Е)
- Уникати** піоглітазону (А) й ІДПП-4 саксагліптину (А). Базальний інсулін з **обережністю** (В)

Пацієнти з хронічною хворобою нирок

- Розглянути комбінацію **метформін + ІНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (Е) відповідно до затверджених обмежень доз і показань за індивідуальним показником рШКФ
- Терапія I лінії: **метформін** для пацієнтів із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (А)
- Терапія II лінії: **ІНЗКТГ-2** у дозуванні за показником рШКФ відповідно до інструкції з використання (А)
- Терапія III лінії або погана толерантність попереднього лікування: **арГПП-1 тривалої дії (А) → ІДПП-4 (А)**; дозування за показником рШКФ відповідно до інструкції з використання
- При значному порушенні функції нирок зменшити дозу або скасувати:** похідні сульфонілсечовини (скасувати при рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), метформін, глініди для зменшення ризику гіпоглікемії (А)

Пацієнти віком <40 років на момент встановлення діагнозу

- Уникати терапевтичної інерції, розглядати подвійну терапію при встановленні діагнозу діабету
- Інтенсивний багатфакторний контроль ризику
- Обирати фармакотерапію з урахуванням інших чинників ризику (ССЗ, ХХН, маса тіла тощо)

ГРУПА ВИСОКОГО РИЗИКУ:

за умови первинної профілактики суворий глікемічний контроль забезпечує тривалі серцево-судинні переваги

Пацієнти з високим серцево-судинним ризиком без встановленого ССЗ

- Розглянути комбінацію **метформін + ІНЗКТГ-2/арГПП-1/ІДПП-4** замість покрокової монотерапії (Е)
- Терапія I лінії: **метформін** (А)
- Терапія II лінії: **ІНЗКТГ-2**, або **арГПП-1**, або **ІДПП-4**, якщо вартість терапії не є перешкодою (А). Доцільно обирати **ІНЗКТГ-2** й **арГПП-1** із доведеними серцево-судинними перевагами (Е)
- Якщо потрібно зменшити вартість лікування: похідні сульфонілсечовини нових генерацій із кращим профілем безпеки або глініди (А)
- Піоглітазон має сприятливий вплив у разі, коли домінує інсулінорезистентність, за неалкогольної жирової хвороби печінки / неалкогольного стеатогепатиту (А); уникати призначення особам із високим ризиком раку сечового міхура / переломів (жінки після менопаузи)
- Базальний інсулін лише за потреби контролю глікемії, якого не досягнуто іншими засобами (Е); базально-болюсна інсулінотерапія лише у виняткових ситуаціях (Е)

Пацієнти з ожирінням або надмірною масою тіла

- Розглянути комбінацію **метформін + арГПП-1/ІНЗКТГ-2** замість покрокової монотерапії (Е)
- Терапія I лінії: **метформін** (А)
- Терапія II лінії: **арГПП-1**, препарати тривалої дії забезпечують значне зниження маси тіла / **ІНЗКТГ-2** забезпечують помірне зниження маси тіла (А)
- Уникати** інсуліну, похідних сульфонілсечовини й інших засобів, які збільшують масу тіла (А)
- Якщо є потреба в базальному інсуліні, розглянути можливість його застосування в комбінації з арГПП-1

Пацієнти похилого віку (≥ 65 років) / кволі пацієнти

- Якщо пріоритетом є запобігання серцево-судинним подіям, слід розглядати класи з доведеною ефективністю: **ІНЗКТГ-2** або **арГПП-1**
- Якщо пріоритетом є якість життя, клас вибору – **ІДПП-4** через добрий профіль безпеки та мінімум побічних ефектів
- Часто оцінювати прихильність до терапії та дотримання пацієнтом режиму лікування, перевіряти когнітивну функцію, проводити освітні програми для опікунів і доглядачів
- Уникати суворих глікемічних цілей, поліпрагмазії, ін’єкцій і препаратів, які підвищують ризик гіпоглікемії

Рис. 2. Візуальна оцінка пацієнта із ЦД 2 типу та рекомендації щодо лікування

Примітки: А – чіткі докази з добре проведених узагальнених рандомізованих контрольованих досліджень із відповідною потужністю; В – підтверджувальні докази з добре проведеного когортного дослідження або дослідження типу «випадок – контроль»; Е – висновок експерта. арГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4.

дулаглутиду порівняно з плацебо. Ліксисенатид та ексенатид не показали значного покращення серцево-судинних наслідків. Нещодавній систематичний огляд арГПП-1 вказує на ефективність цього класу в зниженні ризику настання ВНССП, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин.

За умови застосування арГПП-1 потрібно обговорити з пацієнтом значні індивідуальні коливання їхнього впливу на рівень HbA_{1c} та втрату маси тіла. Доцільність продовження лікування треба оцінювати через 6 місяців після початку терапії.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Емпагліфлозин (дослідження EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (програма CANVAS) продемонстрували сприятливий вплив на зниження частоти ВНССП у пацієнтів з АСССЗ. Дослідження DECLARE-TIMI 58 ($\approx 40\%$ пацієнтів із ССЗ) не продемонструвало значного зниження ризику ВНССП під впливом дапагліфлозину порівняно з плацебо, але показало зниження частоти серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН). Дослідження CVOT VERTIS не виявило переваг ертугліфлозину над плацебо щодо зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів дуже високого ризику. Отже, зменшення частоти серйозних серцевих подій було статистично значущим лише для канагліфлозину й емпагліфлозину.

Інсулін можна застосовувати лише тоді, коли пацієнт не досягнув цільових рівнів глікемії внаслідок інших варіантів терапії, оскільки немає досліджень, які вивчали би серцево-судинну безпеку в цій когорті. Декілька практичних клінічних настанов рекомендують арГПП-1 як перше ін'єкційне лікування до призначення інсуліну.

Зрештою, ІНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) і арГПП-1 (ліраглутид, семаглутид, альбіглутид, дулаглутид) були єдиними класами препаратів, які продемонстрували доведену користь щодо ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу й АСССЗ.



ПАЦІЄНТИ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Поширеність СН у пацієнтів із ЦД 2 типу сягає 40% із середнім терміном виживання ≈ 4 роки. Ризик СН підвищується за поганого контролю глікемії та використання інсуліну. Зважаючи на несприятливий прогноз, варіантів ефективної терапії небагато.

ІНЗКТГ-2. Емпагліфлозин (дослідження EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (програма CANVAS) першими продемонстрували здатність знижувати ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Дапагліфлозин знижує частоту серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН у широкій

популяції (СН лише в 10%). Дослідження DAPA-HF вивчало популяцію пацієнтів зі встановленою СН і показало зменшення частоти смерті та госпіталізації з приводу СН незалежно від наявності діабету (16,3% у групі дапагліфлозину проти 21,2% у групі плацебо). У дослідженні EMPEROR-Reduced емпагліфлозин зменшив частоту госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від наявності діабету. У дослідженні SOLOIST-WHF пацієнти із ЦД 2 типу та нещодавнім погіршенням СН отримували сотагліфлозин або плацебо. Частота загальної кількості серцево-судинних смертей, госпіталізацій і невідкладних звернень із приводу СН була нижчою в групі сотагліфлозину (51,0 проти 76,3 на 100 пацієнто-років). У дослідженні SCORED порівнювали сотагліфлозин із плацебо щодо зменшення кількості серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику із ЦД 2 типу та ХХН (рШКФ – 25-60 мл/хв/1,73 м²). Первинна кінцева точка (серцево-судинна смерть, госпіталізація / невідкладні звернення з приводу СН) була нижчою в групі сотагліфлозину (5,6 проти 7,5 події на 100 пацієнто-років). Отже, є вагомі докази користі ІНЗКТГ-2 у лікуванні СН навіть у пацієнтів без діабету.

У пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ важливо також своєчасно титрувати інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, β -блокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів до цільових або максимально переносимих доз.

Значно менш вивченою є СН зі збереженою ФВ ЛШ. Дослідження CVDREAL показало зниження ризику госпіталізації внаслідок СН і смертності в пацієнтів, які приймали ІНЗКТГ-2. Клінічні випробування, котрі вивчали ІНЗКТГ-2 у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, показали, що емпагліфлозин знижує комбінований ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН незалежно від наявності діабету.

Незважаючи на переваги, пацієнти та лікарі мають знати про низку небажаних ефектів, які можуть виникати при застосуванні цього класу препаратів (табл.).

Тіазолідиндіони. Дослідження PROactive продемонструвало, що в групі піоглітазону кількість госпіталізацій із приводу СН була на 50% вищою, ніж у групі плацебо. Метааналіз, який оцінював його ефект у вторинній профілактиці, вказує на підвищений ризик СН, незважаючи на зниження ризику повторних ІМ та інсульту. Пряме порівняння піоглітазону з іншими класами проводилося лише в дослідженні TOSCA.IT з похідними сульфонілсечовини глімепіридом і гліклазидом. Встановлено статистично незначущий, але численно вищий ризик СН на тлі терапії піоглітазоном. Отже, піоглітазон не рекомендований для цієї когорти через

доведено вищий ризик побічних серцево-судинних ефектів, пов'язаних із СН.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4).

На сьогодні немає підтверджених переваг цього класу препаратів щодо серцево-судинних наслідків. Особливі застереження щодо саксагліптину: дослідження SAVOR-TIMI 53 вказує на підвищення відносного ризику госпіталізації з приводу СН. Аналітичний аналіз дослідження EXAMINE вказує на невелике збільшення частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів, які отримували алогліптин. Дослідження TECOS (ситагліптин) і CARMELINA (лінагліптин) не продемонстрували суттєвої різниці в частоті госпіталізації з приводу СН порівняно з плацебо. Дослідження CAROLINA порівнювало лінагліптин із глімепіридом: частота госпіталізації з приводу СН становила 3,7 та 3,1% відповідно.

Інсулін може спричинити затримку натрію та набряки, особливо в поєднанні з тіазолідиндіонами. Оцінити, чи лікування інсуліном погіршує СН, доволі складно, оскільки пацієнти на інсулінотерапії здебільшого мають клінічно тяжкий перебіг, довшу тривалість діабету та значну поліморбідність. Проте нещодавній метааналіз показав, що лікування інсуліном у пацієнтів із СН асоціюється з вищим ризиком смерті та госпіталізації з приводу СН незалежно від тривалості діабету. Отже, треба ретельно зважувати переваги суворішого контролю глікемії та ризику погіршення СН унаслідок інсулінотерапії.

арГПП-1. Нещодавній метааналіз оцінював вплив арГПП-1 на СН. Було зроблено висновок, що цей клас препаратів не підвищує ризику розвитку СН, але й не асоціюється з його зниженням.



ПАЦІЄНТИ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Пацієнти з ХХН становлять 25-40% усіх хворих на ЦД 2 типу. Мікроциркуляторне русло нирок особливо чутливе до шкідливого впливу гіперглікемії, що призводить до порушення функції нирок. Зниження рШКФ істотно обмежує глюкозознижувальну терапію, що ускладнює контроль глікемії. З іншого боку, для сповільнення прогресування ХХН заохочуються суворі цілі глікемії, якщо їх можна безпечно досягти. Пацієнти з нижчими рівнями рШКФ мають вищий відсоток смертей і госпіталізацій унаслідок ССЗ, ніж пацієнти з іншими серцево-судинними чинниками ризику.

Метформін треба застосовувати з обережністю та скасовувати при показниках рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².

Похідні сульфонілсечовини можна застосовувати виключно з урахуванням рШКФ і ризику гіпоглікемії. Насамперед треба уникати призначення

глібенкламіду через високий рівень гіпоглікемії. У дослідженні ADVANCE інтенсивне зниження глікемії гліклазидом із модифікованим вивільненням (MR) істотно зменшило ризики: мікроальбумінурію – на 9%, макроальбумінурію – на 30%, нефропатію – на 21%, термінальну стадію ниркової недостатності – на 65%. Гліклазид і гліклазид MR мають нижчий ризик гіпоглікемії та не потребують зниження дози при рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м². Порівняно з іншими препаратами цього класу лікування гліклазидом асоціювалося з нейтральним впливом на масу тіла та меншим ризиком ССЗ.

Глініди прискорюють секрецію інсуліну та можуть призначатися пацієнтам із ХХН через переважання печінкового шляху екскреції. Для обмеження ризику гіпоглікемії рекомендовано призначення менших доз.

ІДПП-4 – важливий варіант для пацієнтів із ХХН, які не досягають цільових рівнів глікемії. Різні представники цього класу метаболізуються та виводяться по-різному, тому перед призначенням важливо звернутися з інструкцією щодо потреби зменшення дози залежно від рШКФ. Лінагліптин виводиться переважно печінковим шляхом і може застосовуватися на всіх стадіях ХХН без корекції дози.

арГПП-1 мають доведений позитивний вплив на функцію нирок, зокрема на зменшення альбумінурії. Отже, цей клас препаратів є корисним для пацієнтів навіть із серйозними порушеннями функції нирок. Поки що немає доказів і рекомендацій стосовно їх застосування в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності. Немає потреби в зниженні доз ліраглутиду, дулаглутиду та семаглутиду тривалої дії в пацієнтів із рШКФ > 15 мл/хв/1,73 м², оскільки ці препарати не виводяться нирками.

ІНЗКТГ-2 рекомендовано клінічними практичними настановами KDIGO для профілактики та лікування діабетичної нефропатії з рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² як терапію першої лінії разом із метформіном. Проте спеціалісти первинної ланки мають завжди зважати на діапазон рШКФ, указаний у місцевих інструкціях для застосування цих препаратів. Дослідження EMPA-REG OUTCOME (емпагліфлозин), CREDENCE (канагліфлозин), DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин) і декілька метааналізів продемонстрували здатність до зниження ризику комбінованої точки, яка включала нефропатію, подвоєння рівня креатиніну та потребу замісної ниркової терапії. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин знизив первинну кінцеву точку (сукупність стійкого зниження рШКФ $\geq 50\%$, термінальної стадії ниркової недостатності, смерть від ниркових чи серцево-судинних причин) на 39%, причому переваги не залежали від глікемічного статусу. Сукупний показник серцево-судинної

смерті / госпіталізації з приводу СН зменшився на 29%, загальна смертність – на 31%. У цьому дослідженні не було повідомлень про нові сигнали безпеки (перелом, ампутація, діабетичний кетоацидоз або серйозні порушення функції нирок). У дослідженні EMPEROR-Reduced одним із вторинних результатів був рівень річного зниження рШКФ; група емпагліфлозину забезпечила кращі результати порівняно з плацебо (-0,55 проти -2,28 мл/хв/1,73 м² на рік). Отже, доказів пріоритетного застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м² й альбумінурією достатньо. Цей клас забезпечує ренопротекцію навіть у пацієнтів, які досягли цільової глікемії.



ПАЦІЄНТИ З ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ

Ці пацієнти становлять майже половину хворих на ЦД 2 типу. Доведено, що ця когорта має значно вищий ризик, ніж особи без діабету, тому первинна профілактика ССЗ є вкрай важливою. Якщо в пацієнтів із дуже високим ризиком суворі цілі HbA_{1c} можуть бути не виправданими (тяжка гіпоглікемія підвищує ризик несприятливих макросудинних подій), то пацієнти без ССЗ із більшою очікуваною тривалістю життя можуть мати мікросудинні переваги.

Похідні сульфонілсечовини залишаються одними з найпотужніших засобів зниження HbA_{1c}. Останні дослідження продемонстрували, що тривалість терапії цим класом зіставна з такою нових препаратів, але асоціюється з вищим ризиком гіпоглікемій, збільшенням маси тіла та більшою часткою пацієнтів, які потребують інтенсифікації лікування. Нещодавні аналізи препаратів II-III поколінь указують на відсутність посилення ризику серцево-судинної смерті та макросудинних подій порівняно з іншими методами лікування. Це підтверджують результати дослідження CAROLINA, які показали відсутність різниці щодо ВНССП у разі лікування глімепіридом порівняно з іДПП-4 лінагліптіном у пацієнтів із високим ризиком, хоча ризик гіпоглікемій був значно вищим. Завдяки сильному впливу на контроль глікемії та нижчій вартості порівняно з іншими класами ці препарати широко використовуються. Гліклазид – найкращий представник цього класу завдяки добрій тривалості лікування, нижчому ризику гіпоглікемії та нейтральному впливу на смертність і ССЗ (дослідження ADVANCE). За відсутності гліклазиду можна застосовувати глімепірид. Глібенкламід асоціюється з високою смертністю та ризиком тяжкої гіпоглікемії порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини.

Доступ до ліків та економічні чинники часто обмежують лікування. Якщо доступ і вартість не є проблемою, іДПП-4, іНЗКТГ-2 або арГПП-1 мають переваги перед похідними сульфонілсечовини як терапія II лінії.

Глініди (натеглілід і репаглілід) також стимулюють секрецію інсуліну, але тривалість їхньої дії коротша, а ризики гіпоглікемій і збільшення маси тіла нижчі, ніж у похідних сульфонілсечовини. Серцево-судинні ефекти цього класу докладно не вивчені.

Піоглітазон є варіантом для пацієнтів, які не досягли цільових показників HbA_{1c}, особливо осіб із метаболічним синдромом. Він забезпечує подібне до метформіну зниження HbA_{1c}, сприяє впливає на ліпідний профіль і зменшує ризик АСССЗ. Антиатеросклеротичний ефект піоглітазону вищий, ніж у глімепіриду. Зменшуючи вміст жиру та фіброзу в печінці, препарат має додаткову користь у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольним стеатогепатитом. Препарат не варто призначати пацієнтам з ожирінням, симптоматичною СН, високим ризиком переломів кісток і раку сечового міхура (табл.).

Інгібітор α-глюкозидази акарбоза уповільнює швидкість травлення та всмоктування складних вуглеводів, зменшуючи постпрандіальну гіперглікемію й помірно знижуючи HbA_{1c}. Більшість рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали акарбозу, включали пацієнтів із предіабетом. Зокрема, дослідження STOP-NIDDM показало суттєве зниження ризику серцево-судинних подій порівняно з плацебо, чого не підтвердило дослідження ACE, яке включало пацієнтів дуже високого ризику. Кокранівський систематичний огляд не знайшов доказів впливу акарбози на захворюваність і смертність. Незважаючи на відносно скромний вплив на контроль глікемії, акарбоза доволі безпечна (табл.) та залишається популярним варіантом у деяких частинах світу, де переважає високовуглеводна дієта.

арГПП-1 тривалої дії ліраглутид, семаглутид і дулаглутид мають кардіопротекторну дію, але більшість учасників досліджень LEADER і SUSTAIN 6 мали встановлені ССЗ. Докази захисної ролі ліраглутиду та підшкірного семаглутиду для первинної профілактики обмежені. Проте близько 70% учасників дослідження REWIND не мали ССЗ і лікування дулаглутидом істотно знижувало частоту ВНССП. Цей клас забезпечує ефективний контроль глікемії без ризику гіпоглікемії, на тлі терапії можуть спостерігатися невелике зниження артеріального тиску та збільшення частоти серцевих скорочень.

іНЗКТГ-2. Більшість учасників дослідження EMPA-REG OUTCOME (>99%) і програми CANVAS (>60%) мали встановлені ССЗ. У дослідженні DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин проти плацебо) лише 40,6% учасників мали АСССЗ; встановлено нижчий ризик серцево-судинної смерті та госпіталізації внаслідок СН. Окрім того, цей клас асоціюється зі значущим зниженням артеріального тиску, що може бути корисним для контролю гіпертензії.

Інсулін можна розглядати в пацієнтів, які не досягли цільових рівнів глікемії під впливом іншої терапії. У схильних до гіпоглікемії пацієнтів варто віддавати перевагу аналогам базального інсуліну. Аналоги інсуліну I покоління (інсуліни гларгін і детемір) демонструють нижчий ризик нічної гіпоглікемії порівняно з інсулінами старших генерацій. Аналоги інсуліну II покоління (інсуліни деглюдек і гларгін U300) демонструють нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з аналогами I покоління. Вибір базального інсуліну здійснюють з огляду на вподобання пацієнта, вартість, доступність, ризик гіпоглікемії та вплив на якість життя. Повну базально-болюсну терапію слід розглядати лише як крайній засіб, коли інші варіанти недоступні. Для пацієнтів, які не досягають цільових рівнів глікемії після застосування базального інсуліну, можна спробувати комбінацію інсуліну з арГПП-1, що асоціюється з менш вираженим збільшенням маси тіла порівняно з інсулінотерапією, але еквівалентним або кращим контролем глікемії. Оскільки безпека більшості нових препаратів не досліджена під час вагітності, в жінок репродуктивного віку треба розглядати лікування метформіном та інсуліном.



ПАЦІЄНТИ З ОЖИРІННЯМ

Переважає більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла, близько 45% – ожиріння. Користь від схуднення на 5-10% від початкової маси тіла доведена. Отже, це мета для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та мотивація для кращого контролю діабету шляхом модифікації способу життя. Пацієнтам цієї когорти бажано не призначати похідні сульфонілсечовини, глініди, піоглітазон та інсулін. Помірне зниження маси тіла спостерігається внаслідок терапії іНЗКТГ-2, а також арГПП-1 ліксисенатидом (-0,7 кг порівняно з плацебо) та дулаглутидом (-1,5 кг порівняно з плацебо). Істотніше схуднення забезпечують ліраглутид (-2,3 кг порівняно з плацебо) та підшкірний і пероральний семаглутид (-4,3 та -3,4 кг порівняно з плацебо).

Література

Seidu S., Cos X., Brunton S., Harris S.B., Jansson S.P.O., Mata-Cases M., Neijens A.M.J., Topsever P., Khunti K. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim. Care Diabetes*. 2022 Apr; 16 (2): 223-244. doi: 10.1016/j.pcd.2022.02.002.



ПАЦІЄНТИ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА КВОЛІ ПАЦІЄНТИ

Ризик розвитку діабетичних ускладнень є вищим в осіб віком ≥65 років через довшу тривалість хвороби, значну фізичну та психічну слабкість і високий ризик ССЗ. Популяція людей похилого віку дуже гетерогенна, тому якщо метою лікування є профілактика серцево-судинних подій, то треба розглядати іНЗКТГ-2 або арГПП-1. Систематичний огляд і метааналіз 11 досліджень за участю ≈94 тис. пацієнтів оцінював серцево-судинні ефекти цих класів у пацієнтів із ЦД 2 типу віком ≥65 років. Встановлено, що арГПП-1 знижували частоту ВНССП та їхніх компонентів (ІМ, інсульту й серцево-судинної смертності); іНЗКТГ-2 знижували частоту ВНССП, не впливаючи на окремі компоненти, але покращували ниркові результати та зменшували частоту госпіталізації з приводу СН. У кволих пацієнтів із короткою очікуваною тривалістю життя пріоритетом є не профілактика серцево-судинних подій, а якість життя. Отже, жорсткі цілі глікемії не виправдані через високий ризик гіпоглікемії. Іншою складною проблемою в цій когорті є поліпрагмація та прихильність до лікування. Через зниження когнітивних функцій або обмежену незалежність пацієнтам потрібні прості схеми лікування. З іншого боку, поганий глікемічний контроль підвищує ризик розвитку саркопенії – основної причини вікової слабкості. Негативно впливають на якість життя такі наслідки гіперглікемії, як рецидивний цистит, мікоз, свербіж, сонливість, ніктурія та нетримання сечі.

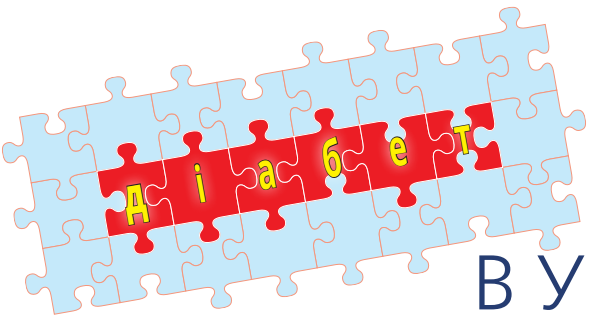
Усі ці проблеми треба обов'язково брати до уваги при визначенні тактики та цілей терапії. Лікування має бути не лише ефективним, а й безпечним. У цій когорті краще уникати попередньо змішаного інсуліну, багаторазових щоденних ін'єкцій, пероральних препаратів короткої дії та більшості похідних сульфонілсечовини. Якщо слабкість пов'язана зі втратою маси тіла, недоцільно призначати гіпоглікемічні засоби, які сприяють її зменшенню. Ослабленим пацієнтам не варто призначати іНЗКТГ-2 через ризик гіповолемії та падінь.

У пацієнтів із когнітивними розладами арГПП-1 тривалої дії з дозуванням 1 раз на тиждень може бути хорошим варіантом, якщо особи, які забезпечують догляд, можуть виконати ін'єкцію. Іншим хорошим варіантом можуть бути іДПП-4 через невелику кількість побічних ефектів, помірне зниження HbA_{1c} без підвищеного ризику гіпоглікемій.



Віталій Іванович КАТЕРЕНЧУК,
кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології Полтавського державного
медичного університету

ПРАКТИЧНИЙ ДОСВІД ПРИЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ІЗ САМОСТІЙНИМ ТИТРУВАННЯМ ДОЗИ ПАЦІЄНТОМ ДО ДОСЯГНЕННЯ МЕТИ В УМОВАХ ВІЙНИ В УКРАЇНІ



Війна в Україні стала вагомим чинником, який призвів до зростання частоти погіршення компенсації у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Додаткові стресові чинники зумовили підвищення глікемії та потребу в корекції терапії із застосуванням максимально потужних і надійних засобів. Призначення інсулінотерапії пацієнтам із недостатньою компенсацією ЦД 2 типу стало вимогою часу. Складнощі, зумовлені війною, актуалізували необхідність призначення пацієнтам оптимальних препаратів інсуліну та режимів інсулінотерапії, вибору доступного режиму титрування дози інсуліну для досягнення цільових показників глікемії та підвищення прихильності пацієнта до терапії.

Метою нашої роботи стала оцінка можливості досягнення компенсації глікемії за умови самостійного титрування дози пацієнтами із ЦД 2 типу, яким лікування інсуліном у вигляді монотерапії базальним аналогом інсуліну чи у вигляді фіксованої його комбінації з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) призначалося вперше під час війни. Аналізувалося саме слідування пацієнтів обраному ними алгоритму титрування дози з досягненням мети. Ми не порівнювали ефективність різних препаратів базальних аналогів або фіксованих комбінацій.

Було обстежено 32 пацієнти із ЦД 2 типу, яким уперше призначили інсулінотерапію під час війни. Пацієнтам було призначено початкову

інсулінотерапію базальним аналогом інсуліну або фіксованою комбінацією базального інсуліну з арГПП-1, запропоновано й обговорено алгоритми титрування дози до досягнення цільових показників глікемії. Для оцінки ефективності застосування базального інсуліну проаналізовано показники глікемії за даними самоконтролю та лабораторними даними, дотримання пацієнтами запропонованого алгоритму титрування та динаміку рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Вторинною точкою був час досягнення сталої дози інсуліну. Доза вважалася досягнутою, якщо не виникало потреб у її зміні протягом 9 днів (3 триденні цикли). Початково передбачалося, що пацієнти слідуватимуть триденному [1-3]

або щоденному алгоритму титрування дози [4, 5] й буде можливість порівняти два алгоритми. Проте в процесі дослідження всі пацієнти віддали перевагу щоденному алгоритму титрування (29 – самостійно, троє зробили вибір за порадою лікаря). Додатково аналізувалися випадки гіпоглікемії. Також на початку та в ході спостереження пацієнти заповнювали анкети EQ-5D-5L [6] і DTSQs [7].

До призначення інсулінотерапії всі пацієнти отримували лікування пероральними гіпоглікемізантами. Усі пацієнти отримували метформін: 9 – у вигляді монотерапії, 23 – у комбінації. Похідні сульфонілсечовини (ПСС) отримували 19 пацієнтів, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози (ІНЗКТГ-2) – 5, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) – 3, інгібітори α -глюкозидази – 2 пацієнти. На тлі призначення інсулінотерапії застосування метформіну продовжували зі збільшенням дози до 2000 мг/добу, коли це було необхідно. Прийом ПСС припиняли, ІНЗКТГ-2 – продовжували, ІДПП-4 – припиняли (у 2 пацієнтів – у зв'язку з призначенням фіксованої комбінації з арГПП-1, в 1 – за власним бажанням), інгібіторів α -глюкозидази – припиняли за рішенням пацієнтів.

Війна в Україні призвела до суттєвих ускладнень у проведенні якісної терапії ЦД, що зумовлено цілою низкою чинників:

- пацієнти перебувають в умовах постійного стресу з епізодами загострень;
- значною мірою порушені циркадні ритми, часті підйоми в нічний час під час повітряних тривог;
- тривале перебування в сховищах може супроводжуватися відсутністю доступу до їжі та препаратів інсуліну;
- фактично втратило актуальність поняття «натщесерце вранці», оскільки навіть якщо була перерва в прийомі їжі понад 10 годин, то це могло нівелюватися порушеннями сну вночі.

У зв'язку з вищезазначеним посилилося значення традиційних вимог до препаратів інсуліну [1, 8-10] та виникла низка нових:

- максимально довга тривалість дії препаратів базального інсуліну з можливістю варіації часу виконання ін'єкцій;
- мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії;
- можливість проведення самостійного титрування дози пацієнтом за максимально спрощеним алгоритмом.

Проведення інсулінотерапії при ЦД передбачає здійснення декількох етапів: вибір препаратів інсуліну та режиму терапії, призначення початкової дози, оцінка глікемії та титрування дози до досягнення цільових показників, тривала подальша терапія [1-3]. Перші три етапи здійснюються одночасно безпосередньо при первинному контакті

з хворим. Війна актуалізувала потребу в початково-му призначенні препаратів інсуліну з оптимальним фармакологічним профілем, іще раз підкресливши переваги сучасних аналогів інсуліну над препаратами інсуліну людини [11]. Найбільш виграшний вигляд мали препарати аналогів ультракороткої дії та базальні аналоги інсуліну другого покоління, котрі мають практично рівний профіль гіпоглікемізувальної активності та максимальну тривалість дії до 28-32 годин, що дає змогу за потреби варіювати час уведення інсуліну. Проте базальні аналоги інсуліну другого покоління також мають відмінності у фармакологічних характеристиках і можливих алгоритмах титрування.

Титрування інсуліну є, ймовірно, найважливішим етапом, який потребує часу, активного залучення пацієнта та може розтягнутися на термін до 12 тижнів [1, 3, 10]. Саме цей етап є визначальним для досягнення успіху в контролі глікемії та терапії загалом. Під час війни, коли можливості комунікації лікаря й пацієнта є суттєво обмеженими, особливого значення набувають простота алгоритму титрування дози інсуліну та можливість самостійного слідування йому пацієнтом без активного залучення лікаря.

Зазвичай початково пацієнтові призначається препарат інсуліну, а потім обирається алгоритм титрування, придатний для цього інсуліну [1, 3, 10]. За воєнного стану питання можливості слідування алгоритму титрування інсуліну є найвагомішим з огляду на можливість досягнення компенсації діабету. Саме тому постає потреба спочатку визначитися з алгоритмом титрування, котрому зможе слідувати пацієнт, а вже потім обрати інсулін, який може застосовуватися при обраному алгоритмі титрування.

Титрування дози базального інсуліну в більшості запропонованих класичних варіантів передбачає корекцію глікемії 1-2 рази на тиждень за середніми показниками глікемії в трьох останніх вимірюваннях [1-3, 12-14]. Альтернативою, ефективність якої було продемонстровано для інсулінів гларгін-100 (ЛАНТУС®), гларгін-300 (Тожео СолоСтар) та гларгін-100 + ліксисенатид (СОЛІКВА), є так званий канадський варіант титрування дози (дослідження INSIGHT [4]), який передбачає щоденну корекцію дози на 1 Од.

У пацієнтів із ЦД 2 типу за відсутності вираженої декомпенсації й ознак абсолютного інсулінового дефіциту інсулінотерапія зазвичай призначається у вигляді базального аналога інсуліну 1 раз на добу [1, 9, 10]. Останніми роками ця опція була доповнена можливістю призначення комбінованої ін'єкційної терапії готовими сумішами базального аналога інсуліну з арГПП-1. В обох випадках

СОЛІКВА – ШЛЯХ ДО КОНТРОЛЮ НАД ДІАБЕТОМ

Для пацієнтів, не компенсованих на поточній терапії*

СОЛІКВА порівняно з режимами інсулінотерапії базал-болус та премікс^{1,2}:

- ефективніше знижує рівень HbA_{1c}
- рідше викликає епізоди гіпоглікемії, в тому числі нічні
- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну
- попереджує набір та сприяє зниженню маси тіла**
- вводиться 1 раз на добу

*Маються на увазі дорослі пацієнти з ЦД 2 типу, що неконтрольовані на пероральних цукрозніжувальних препаратах або базальному інсуліні.
** В дослідженні Tabak, A.G. et al. пацієнти із групи комбінації інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знижили вагу в середньому на 0,3 кг до 24 тижня лікування, в той час як пацієнти на базал-болусному режимі набрали 0,6 кг. В дослідженні SoliMix комбінація інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знижувала вагу в середньому на 0,7 кг до 26 тижня лікування, а премікс інсулін збільшував на 1,2 кг.
1. A. Tabak, J. Anderson, P. Aschner. Efficacy and Safety of IGLarLix, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Prospective Score Matched Analysis. Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):305-318.
2. MacIntosh K, et al. Diabetes Obes Metab 2012;12:1221-31.
Інформація про препарат СОЛІКВА: розчин для ін'єкцій, 100 Од/мл/50 мкг/мл та 100 Од/мл +33 мкг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та інші аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат СОЛІКВА – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівня глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль пострадіальних рівнів глюкози). Показання. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ та додаток до метформину з інгібіторами натрій-глюкозного котранспор-

теру 2-го типу або без них. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози*. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату СОЛІКВА повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції*. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом СОЛІКВА, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3, по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.
Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату СОЛІКВА (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду, або 100 Од інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду). РП в Україні № UA/16775/01/01 та № UA/16774/01/02. Наказ МОЗ України №2732 від 09.12.2021.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а.
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

препарати призначаються 1 раз на добу в невеликій дозі: 10-20 Од або 0,2 Од/кг маси тіла хворого з подальшим титруванням дози за показниками глікемії натщесерце [4, 12-14].

За час повномасштабної війни нами було вперше призначено інсулінотерапію 32 пацієнтам із ЦД 2 типу. Хворі не мали вираженої декомпенсації ЦД, але рівень HbA_{1c} у всіх перевищував 8,0% на тлі таблетованої терапії. Враховуючи недоліки фармакологічного профілю інсуліну НПХ, під час війни ми призначали виключно препарати аналогів інсуліну або їх комбінацію з арГПП-1. Пацієнтам обґрунтовували потребу в призначенні інсулінотерапії, проводили навчання стосовно дієти та самостійного титрування дози. Ми надавали докладні інструкції щодо самоконтролю глікемії та титрування дози інсуліну. При обговоренні титрування ми надавали пацієнтові інформацію про щотриденний (щотижневий) і щоденний алгоритми титрування. Більшість пацієнтів (29 хворих) віддали перевагу щоденному алгоритму титрування як простішому та зручнішому. Трьом пацієнтам, які не могли самостійно визначитися з алгоритмом титрування, щоденний алгоритм титрування (з можливістю переходу на щотижневий варіант, інформація про який надавалася пацієнтові в роздрукованому вигляді) було рекомендовано лікарем. Наші дані щодо схильності пацієнта та лікаря до щоденного алгоритму корекції дози співвідносяться з результатами дослідження TITRATION [15], у якому 86% лікарів віддали перевагу спрощеному варіанту титрування.

Серед причин, через які пацієнти обирали щоденний алгоритм і відмовлялися від щотижневого, крім простоти та зручності, були певна дезорієнтація пацієнтів у часі та страх помилки в датах проведення розрахунків, страх втрати результатів попередніх вимірювань і неможливість проведення розрахунків, побоювання розвитку гіпоглікемії при значному підвищенні дози.

Отже, алгоритм титрування інсуліну став одним із визначальних чинників у виборі препаратів. Щоденний алгоритм титрування базального інсуліну з кроком дози в 1 Од був успішно апробований для інсуліну гларгін (ЛАНТУС® і Тожео СолоСтар) та його комбінації з ліксисенатидом (СОЛІКВА). Для інших базальних інсулінових аналогів – деглідеку, деглідек + аспарт і деглідек + ліраглутид) – цей варіант титрування дози не є рекомендованим. У пацієнтів із ЦД 2 типу вибір між монотерапією гларгіном і фіксованою сумішшю залежав від вихідних показників глікемії. За рівня HbA_{1c} <8,5-9,0% призначали монотерапію базальним інсуліном, а за вищих показників віддавали перевагу фіксованій

суміші інсуліну з арГПП-1. Ми старалися максимально широко призначати пацієнтам гларгін-300, але через перебої з постачанням інсулінів до аптечної мережі, зумовленими війною, значна частина пацієнтів отримувала гларгін-100. ЛАНТУС® отримували 15 хворих, 8 – Тожео СолоСтар, 9 – СОЛІКВУ 100/50.

Ефективність призначеної терапії й алгоритму титрування дози оцінювали за такими параметрами:

- частка пацієнтів, які досягнули глікемії натщесерце <7,0 ммоль/л;
- частка пацієнтів, які досягнули показника HbA_{1c} <7,0; 7,5 та 8,0%;
- частка пацієнтів, які слідували обраному алгоритму титрування дози;
- час досягнення сталої рівнозначної дози;
- величина дози інсуліну;
- відсутність гіпоглікемій, особливо тяжких;
- оцінка задоволення пацієнта терапією за шкалою DTSQs;
- загальна оцінка стану хворого за шкалою EQ-5D-5L.

Призначення інсулінотерапії пацієнтам із ЦД 2 типу практично завжди супроводжується подоланням психологічного бар'єра. Хворі доволі часто неправильно сприймають інсулінотерапію як кінцевий етап лікування діабету та як показник негативного прогнозу для себе. Слід зазначити, що під час війни пацієнти загалом простіше погоджувалися на початок інсулінотерапії, значно зменшилася кількість аргументів проти. Аргументом за початок інсулінотерапії була тенденція до підвищення глікемії під час війни, пацієнти втрачали впевненість у можливостях таблетованої терапії та відчували потребу в застосуванні надійніших засобів. Однак, попри простоту досягнення згоди, задоволення від початку цієї терапії пацієнти не відчували, що продемонстрували результати анкети DTSQs.

Усім пацієнтам ми розпочинали терапію з мінімальної дози 10 Од/добу. Цільовим діапазоном глікемії було визначено 4,0-7,0 ммоль/л. Якщо глікемія натщесерце перевищувала 7,0 ммоль/л, відповідно до алгоритму титрування пацієнти збільшували дозу на 1 Од. Обраному алгоритму титрування загалом слідували 27 пацієнтів (84,3%). Допустимими відхиленнями вважали 1-2 пропуски вимірювань глікемії на тиждень і, відповідно, відсутність титрування дози в ці дні. П'ятеро пацієнтів призупинили титрування у зв'язку з відсутністю/обмеженістю засобів для самоконтролю та/або після досягнення показників глікемії, які вони вважали прийнятними для себе, хоча ті й перебували поза межами цільового діапазону. При слідуванні алгоритму

титрування 25 пацієнтів досягли стійкого цільового показника глікемії натщесерце $<7,0$ ммоль/л. Середній час титрування до досягнення цільового діапазону – 35 днів (від 12 до 54). Доза інсуліну становила $33,8 \pm 2,2$ Од для ЛАНТУСУ, $32,2 \pm 3,0$ – для Тожео СолоСтар та $29,4 \pm 1,9$ – для СОЛІКВИ 100/50. Досягнення та підтримка цільового показника глікемії супроводжувалися поліпшенням рівня HbA_{1c} . Через 12 ± 2 тижні від призначення інсулінотерапії рівень HbA_{1c} дорівнював $<8,0\%$ у всіх пацієнтів, $\leq 7,5\%$ – у 24 пацієнтів (75,0%), $\leq 7,0\%$ – у 19 пацієнтів (59,4%). Відсоток досягнення цільових показників HbA_{1c} не відрізнявся значущо залежно від препарату, який отримував пацієнт, хоча вихідні рівні в пацієнтів із фіксованою комбінацією ($9,1 \pm 0,27\%$) були вище, ніж на тлі гларгіну-100 ($8,39 \pm 0,23\%$) та гларгіну-300 ($8,54 \pm 0,31\%$).

У процесі титрування дози попри суттєві порушення режиму дня та харчування не було зафіксовано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії чи гіпоглікемії $\leq 3,3$ ммоль/л. Було зафіксовано всього 8 вимірів глікемії в межах $3,4$ – $3,9$ ммоль/л у 5 хворих (4 – ЛАНТУС®, 1 – Тожео СолоСтар, 3 – СОЛІКВА). Усі випадки зафіксовано при рутинних вимірюваннях, вони були асимптоматичними й не потребували лікування.

Застосовуючи вказаний алгоритм титрування [4], нам вдалося не лише досягнути успіхів у контролі глікемії, а й поліпшити психологічний стан хворих, зменшити прояви дезадаптації та депресії. Результати опитувань за шкалами DTSQs та EQ-5D-5L продемонстрували значне підвищення схильності пацієнтів до терапії в процесі титрування дози та досягнення глікемічних цілей. Початкове призначення режиму інсулінотерапії навіть з однією ін'єкцією інсуліну на добу не сприймалося позитивно пацієнтами. Рівень задоволення від призначення лікування інсуліном за шкалою DTSQs варіював від нейтральних 3 балів (7 хворих) до різко негативно-го нуля (9 хворих), середній показник – 1,47 бала. Задоволеність продовженням інсулінотерапії також оцінювалася від нуля (17 хворих) до 2 балів (7 хворих), середній показник – 0,69 бала. При оцінці за шкалою EQ-5D-5L понад половина пацієнтів (17 осіб, 53%) вказувала, що відчуває надзвичайно

сильну тривогу чи депресію, у 25% пацієнтів вони були сильними й у 22% – помірними. При цьому вираженість депресії не залежала від оцінки пацієнтом свого стану здоров'я, що варіював від 25 до 90%.

Через 3 місяці показники за шкалами EQ-5D-5L та DTSQs істотно поліпшилися. У пацієнтів не відзначалося надзвичайно сильної тривоги та депресії, сильні мали 2 пацієнти, в решти вони були помірні (16 осіб, 50%) або легкі (14 осіб, 43,7%). Пацієнти також відзначали покращення загального стану здоров'я за 100-бальною шкалою в анкеті EQ-5D-5L. Вираженими були зміни в ставленні пацієнтів до інсулінотерапії. У переважної більшості пацієнтів оцінка задоволення терапією через 3 місяці від її початку перебувала в діапазоні від нейтральних 3 до позитивних 5 балів, середній показник – 3,9 бала. Лише 2 пацієнти виражали незадоволення терапією (1 та 2 бали). За шкалою DTSQs більшість пацієнтів вважали своє лікування зручним і гнучким (середня оцінка – 4,82 та 4,76 бала відповідно за 6-бальною шкалою). Усі пацієнти вказували на відсутність надмірно низького рівня глікемії, рідкісні (1-2 бали) епізоди надмірно високої глікемії відзначали 2 пацієнти, які не слідували чітко алгоритму титрування дози. Незадоволення від застосування інсулінотерапії (1-2 бали) виразили 4 пацієнти (12,5%), у 13 (40,6%) оцінка була нейтральною, 15 пацієнтів (46,9%) були задоволеними та схильними продовжувати поточну терапію (4-5 балів).

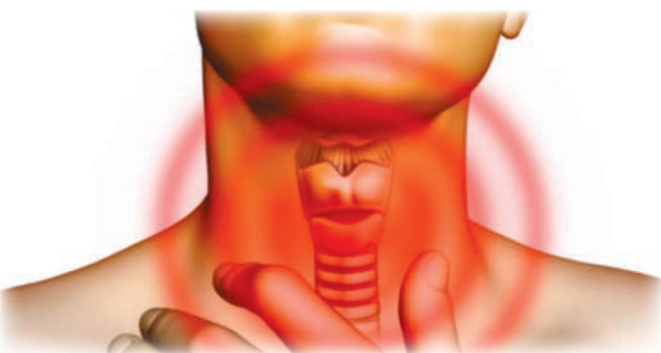
Можна зробити висновок, що інсулінотерапія має розглядатись як оптимальний засіб лікування пацієнтів із недостатньо компенсованим ЦД 2 типу в такі критичні періоди, як війна. Простота алгоритму титрування дози інсуліну є чинником, який визначає успішність досягнення глікемічних цілей, і одним із чинників вибору препарату інсуліну для хворого, особливо у воєнний час. Слідування пацієнтом алгоритму титрування дози з використанням сучасних препаратів базального інсуліну та фіксованих комбінацій з арГПП-1 дає змогу не лише досягнути кращої компенсації діабету, а й підвищити прихильність до терапії, зменшити вираженість депресивних і тривожних розладів.

Література

1. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): S1-S159. doi: 10.2337/cd17-0119.
2. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2018 executive summary. *Endocr. Pract.* 2018; 24: 91-120. doi: 10.4158/CS-2017-0153.
3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
4. Gerstein H.C., Yale J.F., Harris S.B., Issa M., Stewart J.A., Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas: the Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet. Med.* 2006; 23: 736-742. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01881.x.
5. Harris S., Yale J.F., Dempsey E., Gerstein H. Can family physicians help patients initiate basal insulin therapy successfully? Randomized trial of patient-titrated insulin glargine compared with standard oral therapy: lessons for family practice from the Canadian INSIGHT trial. *Can. Fam. Physician*. 2008; 54: 550-558. PMID: PMC2294091.
6. Devlin N., Shah K., Feng Y., et al. Valuing health-related quality of life: an EQ 5D 5L value set for England. *Health Economics*. 2018; 27 (1): 7-22. doi: 10.1002/hec.3564.
7. Saisho Y. Use of diabetes treatment satisfaction questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018 May 9; 15 (5): 947. doi: 10.3390/ijerph15050947.
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes*. 2018; 42 (Suppl. 1): S1-S325. PMID: 30674509.
9. Araki E., Goto A., Kondo T., et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes (2019). *J. Diabetes Investig.* 2020; 11: 1020-1076. doi: 10.1111/jdi.13306.
10. Pfeiffer A.F., Klein H.H. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl. Int.* 2014; 111 (5): 69-82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
11. Rys P., Wojciechowski P., Rogoz-Sitek A., et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015; 52 (4): 649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4.
12. Philis-Tsimikas A., Brod M., Niemeyer M., Ocampo Francisco A.M., Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv. Ther.* 2013; 30: 607-622. doi: 10.1007/s12325-013-0036-1.
13. Davies M., Storms F., Shutler S., Bianchi-Biscay M., Gomis R.; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1282-1288. doi: 10.2337/diacare.28.6.1282.
14. Garg S.K., Admane K., Freemantle N., et al. Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized multinational ATLAS study. *Endocr. Pract.* 2015; 21: 143-157. doi: 10.4158/EP14079.OR.
15. Yale J.F., Berard L., Groleau M., Javadi P., Stewart J., Harris S.B. TITRATION: a randomized study to assess 2 treatment algorithms with new insulin glargine 300 units/mL. *Can. J. Diabetes*. 2017; 41: 478-484. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.06.007.

ХВОРОБА ГРЕЙВСА: РУХАЮЧИСЬ УПЕРЕД

Переклала й адаптувала канд. мед. наук
Тетяна Можина



Хвороба Грейвса (ХГ) – це автоімунне захворювання, котре розвивається внаслідок того, що автоантитіла до рецепторів тиреотропіну (АТ-рТТГ) стимулюють рецептори тиреотропного гормону (ТТГ), які розташовані в щитоподібній залозі (ЩЗ). Взаємодія антитіл із рецептором призводить до надмірної секреції гормонів ЩЗ (гіпертиреоз). ХГ є найпоширенішою

причиною гіпертиреозу в дітей і підлітків; зареєстровані показники захворюваності на ХГ у Великій Британії становлять 0,9 випадку на 100 тис. осіб віком менш як 15 років [1]. Поширеність ХГ у дитячій популяції в усьому світі має тенденцію до зростання; всесвітня захворюваність коливається в межах 1,5-6,5 випадку на 100 тис. осіб [2-4]. ХГ може виникнути на будь-якому етапі дитинства, хоча з віком частота захворювання зростає.

Традиційні варіанти лікування, що передбачають призначення антитиреоїдних препаратів (АТП), радіоактивного йоду (РЙ), проведення хірургічного втручання, майже не змінювалися протягом багатьох років, незважаючи на те що в більшості молодих пацієнтів після курсу АТП захворювання рецидивує, а хворі потребують довічної замісної терапії гормонами ЩЗ після радикального лікування (РЙ, оперативне втручання). На перший погляд, картина видається досить похмурою, але нещодавно досягнуто значного прогресу в розумінні найкращого лікування молодих пацієнтів із ХГ, а попит на сучасні терапевтичні стратегії сприяє розробленню імуномодулювальних способів лікування.

Цей огляд зосереджено на статтях, опублікованих протягом останніх 10 років, включаючи систематичні огляди, які містять додаткову інформацію щодо лікування та наслідків педіатричної ХГ. Лікування неонатального тиреотоксикозу в цьому огляді не розглядається.

ДІАГНОСТИКА ХГ

✓ Клінічна картина

Фізичні та психологічні прояви ХГ є наслідками гіпертиреозу та включають зоб, пітливість, серцебиття,

тремор, дратівливість, зміну поведінки, емоційну лабільність, низьку концентрацію та прискорений ріст і дозрівання кісток [5]. Екстратиреоїдні прояви у вигляді ураження очей (офтальмопатія Грейвса; ОГ) та шкіри (претибіальна мікседема) можуть виникати в дітей, хоча частіше спостерігаються в дорослих. Важливо мати на увазі соціальні або психологічні проблеми (рис.). Латентність зазначених симптомів одночасно з відносною рідкістю педіатричної форми ХГ призводить до помилкового ставлення до цього стану як до первинного психологічного розладу або кардіоваскулярного захворювання, патології шлунково-кишкового тракту. Отже, існує ймовірність пізньої діагностики, що може негативно вплинути на розвиток дитини, яка проходить обстеження.

✓ Біохімічні/імунологічні дані

Діагноз ХГ потребує оцінки як біохімічних, так й імунологічних параметрів. Функціональні показники ЩЗ характеризуються пригніченням ТТГ, підвищенням концентрації вільного трийодтироніну (Т3вн) ± вільного тироксину (Т4вн). Підвищений рівень Т3вн є чутливішим маркером ХГ, ніж збільшений уміст Т4вн [5]. Високий титр АТ-рТТГ є ключовим компонентом

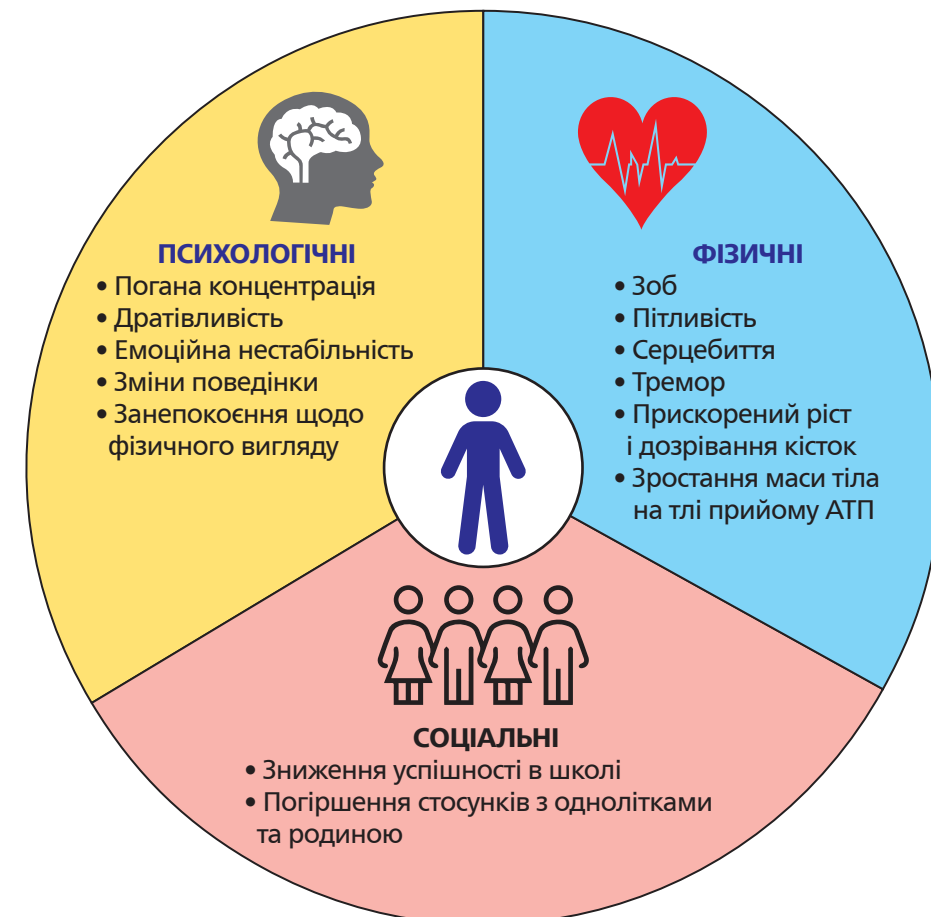


Рис. Ключові положення діагностики та лікування ХГ у дітей

для підтвердження діагнозу ХГ. Існують два типи аналізів для вимірювання АТ-рТТГ: тест на ТТГ-зв'язаний інгібувальний імуноглобулін, який визначає АТ-рТТГ (так звані рТТГ-специфічні антитіла) незалежно від того, чи є вони стимулювальними або блокувальними, та тест на тиреоїдстимулювальний імуноглобулін, який визначає тільки стимулювальні антитіла.

Потрібно визначити як АТ-рТТГ, так і антитіла до тиреопероксидази (ТПО), бо при нормативному вмісті АТ-рТТГ і підвищеному рівні ТПО явища тиреотоксикозу відображають транзиторне вивільнення надлишку тиреоїдних гормонів із ЩЗ, тобто основним патологічним процесом є деструкція залози, а не її стимуляція. Такий стан (транзиторний тиреотоксикоз) інколи називають хашитоксикозом. Якщо АТ-рТТГ й антитіла до ТПО не визначаються, то найімовірнішою причиною є неавтоімунна патологія, як-от вузловий зоб або синдром Мак-К'юна – Олбрайта.

✓ Візуалізаційні методи дослідження

У більшості випадків для діагностики ХГ достатньо даних біохімічних та імунологічних досліджень. Візуалізаційні методи дослідження доцільно застосовувати тоді, коли тиреоїдні антитіла не визначаються

чи під час пальпації ЩЗ виявлено вузол або вузлові утворення. З метою зменшення радіаційного опромінення віддають перевагу ультразвуковому дослідженню (УЗД), а не сцинтиграфії [6]. Під час УЗД ЩЗ із доплерівською оцінкою кровотоку виявляють збільшену, гіперехогенну, гіперваскуляризовану залозу, тоді як сцинтиграфія констатує рівномірне поглинання ізотопу та дифузне збільшення обох часток ЩЗ. Візуалізаційні методи також допомагають ідентифікувати неавтоімунні причини гіпертиреозу, наприклад окремий «гарячий» вузол.

✓ Чому розвивається ХГ?

Втрата імунної самотолерантності до рТТГ є центральною ланкою патогенезу ХГ. Механізми, які призводять до втрати толерантності, є результатом складної взаємодії впливу навколишнього середовища та генетичної/епігенетичної сприйнятливості. Нещодавно отримано дані щодо залучення мікробіому в зазначені процеси [7].

✓ Чинники навколишнього середовища

Припускають, що тенденція до зростання захворюваності на ХГ, як й інших автоімунних захворювань, пов'язана зі впливом навколишнього

середовища, наприклад інфекцій і дієти [4]. Ключовими чинниками навколишнього середовища, асоційованими з ХГ, є бактеріальні/вірусні інфекції, надмірне споживання йоду та селену, дефіцит вітаміну D, паління та стрес [8]. Деякі з цих чинників, як-от надлишок йоду, стимулюють автоімунітет ЩЗ, тоді як інші індукують його. Вплив навколишнього середовища й інфекцій гіпотетично може індукувати автоімунітет ЩЗ шляхом «молекулярної мімікрії» (перехресна реактивність між мікробними агентами або екзогенними агентами та рТТГ) або «активації в присутності свідка» (неантигеноспецифічна активація автореактивних лімфоцитів), що перетворює захисну імунну відповідь на автоімунну [9]. Вважають, що чинники навколишнього середовища запускають автоімунні реакції в ЩЗ завдяки епігенетичній дисрегуляції, яка модулює експресію генів у сприятливих осіб [10].

✓ Генетичні чинники

Дослідження, проведені за участю цілих родин, свідчать, що майже 63% хворих мають схильність до ХГ через наявність певних генетичних чинників [11]. Нині з розвитком ХГ пов'язують декілька генетичних локусів, включаючи гени, асоційовані з імунною системою (MHC, CTLA4, RPTN22, CD40, FCRL3, PD-1, BAFF), та тиреоїдоспецифічні гени (гени рТТГ, тиреоглобуліну) [12, 13]. З'являється дедалі більше доказів впливу некодувальних генетичних варіантів на розвиток автоімунної патології, включаючи автоімунітет ЩЗ [14]. Дійсно, лейкоцитарний антигенний комплекс людини Р5, який кодує довгу некодувальну РНК, незалежно асоційований зі сприйнятливістю до ХГ, розвитку захворювання в молодому віці [15]. Інші некодувальні РНК, як-от мікроРНК, також спричиняють розвиток ХГ; передбачається їх потенційне використання як діагностичних і прогностичних біомаркерів [16].

✓ Мікробіом

Нещодавно опубліковані дослідження припускають, що інтестинальний дисбіоз (дисбаланс мікроорганізмів кишківника), спровокований дієтою, палінням, стресом, застосуванням антибіотиків, впливом токсинів, спричиняє продукцію цитокінів та інших метаболітів, що призводить до порушення імунного гомеостазу та втрати толерантності до ХГ. У невеликому дослідженні, в якому взяли участь дорослі хворі на ХГ, зафіксовано зниження ризику рецидиву гіпертиреозу в осіб, що отримували пробіотик протягом курсу АТП [18].

ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ХГ

Дослідження в дорослих продемонстрували, що патогенні АТ-рТТГ можуть з'являтися та зникати без видимого зв'язку з дисфункцією ЩЗ або клінічним фенотипом [19]. Спонтанна ремісія ХГ спостерігається в дорослих, але, ймовірно, менш притаманна дітям. Дітям із підтвердженою ХГ потрібно призначати відповідне лікування з метою запобігання розвитку таких серйозних ускладнень, як тиреоїдний шторм або небезпечні для життя аритмії. Гіпотиреоз розвивається в деяких пацієнтів із ХГ у довгостроковій перспективі, що, ймовірно, пов'язано з наявністю деструктивних антитіл до ТПО через коморбідну хворобу Хашимото. Даних щодо перебігу ХГ у молодих пацієнтів бракує, але чверть дорослих пацієнтів, які досягли ремісії після АТП, потребують замісної терапії тироксином [20].

ЛІКУВАННЯ

Ключові положення щодо лікування молодих хворих на ХГ наведено в таблиці 1. Загальний підхід терапії передбачає призначення курсу АТП. Якщо його проведення неможливо або застосування не сприяє досягненню ремісії, потрібно розглянути доцільність радикального лікування (РЙ, тиреоїдектомія). Зрештою, провідними цілями лікування ХГ є відновлення еутиреозу в короткі терміни та збереження ендогенної функції ЩЗ у довготривалій перспективі без потреби застосування медикаментів. На жаль, наявні наразі методи лікування не роблять перелічені цілі лікування реалістичними для багатьох дітей.

ТАБЛИЦЯ 1. Ключові положення лікування ХГ у педіатричній популяції

• Призначати карбімазол (КБЗ) або метимазол, уникати пропілтіоурацилу (ПТУ)
• КБЗ починають із дози 0,25-0,75 мг/кг/добу, метимазол – 0,15-0,5 мг/кг/добу
• Мінімальні дози зазначеного діапазону можуть бути рекомендовані, якщо надлишок тиреоїдних гормонів не є значно вираженим
• Титрування дози є найкращим методом лікування ХГ, хоча підхід «блокування та заміна» може бути корисним за постійних рецидивів на тлі невеликих доз АТП
• Бета-блокатори (ББ) рекомендовано пацієнтам з ознаками вираженого надлишку гормонів ЩЗ
• На початковому етапі потрібно перевірити загальний аналіз крові та функціональні проби печінки
• Врахуйте концентрацію тиреоїдних гормонів (не ТТГ) протягом перших місяців лікування задля корекції лікування
• Проконсультуйте родину щодо ризику надмірного збільшення маси тіла на тлі прийому АТП
• Рівень АТ-рТТГ потрібно перевірити до завершення прийому АТП – ремісія найімовірніша на тлі їхніх нормальних значень

- АТП зазвичай застосовують щонайменше протягом 3 років. Доцільність призначення довгого курсу слід розглянути за низької ймовірності ремісії
- Пацієнти з рецидивом захворювання після курсу АТП можуть повернутися до прийому АТП або обрати радикальне лікування (РЙ / хірургічне втручання)

✓ Ініціальне лікування

Не всі тиреотоксикози або навіть автоімунні захворювання ЩЗ з асоційованим тиреотоксикозом являють собою ХГ. Тому важливо встановити основний патогенетичний механізм на ранній стадії захворювання. Якщо АТ-рТТГ підвищений, то тиреотоксикоз спричинений ХГ і навряд можна очікувати ремісію найближчим часом. Відсутність АТ-рТТГ за наявності антитіл до ТПО свідчить про виникнення тиреоїдиту, який може мати тенденцію до самообмеження. Отже, доцільним є моніторування функціональної активності ЩЗ протягом декількох тижнів перед корекцією АТП, якщо дитина не відчуває значного погіршення самопочуття з огляду на низький титр АТ-рТТГ [6]. Якщо дитина страждає на ХГ, то потрібно розпочати прийом АТП із метою запобігання негативному впливу на фізичний і психологічний стани на тлі тривалого надлишку гормонів ЩЗ.

Діти з ознаками ОГ мають бути оглянуті офтальмологом, бажано в комбінованій (офтальмологічна/терапевтична) очній клініці, яка спеціалізується на хворобах ЩЗ [6].

✓ ББ

ББ (як-от пропранолол, атенолол) потрібно призначати пацієнтам з ознаками помірного або тяжкого надлишку тиреоїдних гормонів. Прийом ББ може бути завершений, якщо біохімічно підтверджено еутиреоз [6]. ББ протипоказані пацієнтам із бронхіальною астмою.

✓ Тиреоїдний шторм

Тиреоїдний шторм (гострий тиреотоксичний криз) може виникнути в осіб із недіагностованою або погано контрольованою ХГ, але він дуже рідко виникає після застосування РЙ. ББ показані в разі тиреоїдного шторму; вони призначаються одночасно з АТП, глюкокортикоїдами, йодом.

✓ АТП

Для лікування ХГ у дітей використовуються КБЗ або його активний метаболіт метимазол. КБЗ не потрібно приймати частіше ніж 1 раз на добу. ПТУ використовувалися раніше, але нині його призначення

дітям слід уникати через ризик розвитку печінкової недостатності [21].

Як гіпертиреоз, так і прийом АТП може асоціюватися зі зниженням умісту лейкоцитів і дисфункцією печінки. Тому перед початком терапії АТП потрібно перевірити клінічний аналіз крові, функціональні проби печінки [6].

✓ Побічні реакції АТП

Майже у 20% дітей, які приймають АТП, розвинеться щонайменше одна побічна реакція (ПР) [23]. Діти молодшого віку мають більший ризик, при цьому ПР реєструють у 71% дітей препубертатного віку [24]. Найчастіше ПР проявляються ураженням шкіри, які можуть зникати самостійно або на тлі прийому антигістамінних засобів [25]. Досить рідко виникає печінкова дисфункція, котра має холестатичний характер і, на відміну від ПТУ, зникає при скасуванні терапії [26]. Більшість ПР виникає протягом перших 3 місяців лікування [27], хоча відома надзвичайно рідкісна, проте потенційно фатальна ПР – агранулоцитоз (абсолютна кількість нейтрофілів <0,5×10⁹/л), який може виникнути через багато років [28].

Призначаючи АТП, слід повідомити дитину та її родину, що потрібно зупинити прийом ліків у разі виникнення болю в горлі або лихоманки до отримання результатів клінічного аналізу крові. За умови розвитку агранулоцитозу слід розпочати альтернативне лікування. Відносно нейтропенії (0,5-1,5×10⁹/л) потрібно ретельно моніторувати 1-2 рази протягом тижня [6].

ТИТРУВАННЯ ДОЗИ АБО «БЛОКУВАННЯ ТА ЗАМІНА»?

Існує дві основні стратегії призначення АТП. Метод титрування дози може бути використаний, коли доза АТП титрується відповідно до концентрації циркулювального ТТГ. Використовується також підхід «блокування та заміна», який передбачає повну блокаду синтезу гормонів ЩЗ шляхом екзогенного введення тироксину. Обидва підходи використовуються у Великій Британії, незважаючи на дані рандомізованого британського дослідження, котре продемонструвало відсутність вірогідної різниці між ними з погляду біохімічної стабільності [29]. Є дані, які демонструють, що високі дози АТП, котрі використовуються при підході «блокування та заміна», асоційовані з високою ймовірністю розвитку ПР; нещодавні рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) пропонують віддавати перевагу підходу «титрування дози» [6]. Можливо, що простий режим титрування дози (проводиться

за допомогою одного, а не двох препаратів) сприяє швидшому нівелюванню гіпертиреοїдного стану [29]. Використання стратегії «блокування та заміна» є можливим у пацієнтів, які, наприклад, неодноразово мали біохімічні рецидиви під час прийому низької дози АТП.

МОНІТОРИНГ ВІДПОВІДІ НА ПРИЙОМ АТП

Під час ініціального періоду лікування концентрацію гормонів ЩЗ потрібно перевіряти щотижня до нормалізації вмісту тиреоїдних гормонів, після чого частоту моніторингу можна зменшити та проводити перевірку щотижня [6]. Рівень ТТГ може залишатися низьким протягом значного періоду після початку лікування АТП; майже одна третина пацієнтів має низьку концентрацію ТТГ протягом 6 місяців після підтвердження діагнозу [29]. Ці дані підкреслюють важливість визначення вмісту тиреоїдних гормонів (ТЗвн/Т4вн) для прийняття рішення щодо корекції дозування АТП протягом перших місяців. Після одного місяця лікування вміст Т4вн нормалізується майже в 50% пацієнтів, але протягом наступних 6 місяців він підвищується в 90% осіб. Діти молодшого та препубертатного віку часто страждають на тяжкий тиреотоксикоз і потребують більше часу для нормалізації вмісту тиреоїдних гормонів, ніж старші діти [24]. Особи перипубертатного віку можуть мати ізольоване підвищення ТЗ (ТЗ-токсикоз), що підкреслює важливість вимірювання ТЗвн [24]. Надмірне зростання маси тіла може відбуватися навіть на тлі відновлення еутиреозу [29]. Родину хворого слід повідомити про це та надати відповідні поради.

ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ

Загальний рівень ремісії після 2 років прийому АТП у маленьких дітей становить 20-30% [30]. Нижчеперелічені клінічні та біохімічні чинники асоційовані з високим ризиком рецидиву (табл. 2). Ці чинники слід обговорити під час родинної консультації щодо ймовірності розвитку ремісії після завершення прийому АТП. Тривалість лікування АТП є одним із небагатьох модифікованих чинників ризику, який можна змінювати; нещодавній систематичний огляд наводить докази того, що тривале лікування збільшує ймовірність ремісії (табл. 3) [30].

ТАБЛИЦЯ 2. Чинники, асоційовані з високим ризиком рецидиву ХГ

Параметри	Чинники
Клінічні	Молодий вік, чоловіча стать, великий зоб, відсутність інших аутоімунних захворювань

Біохімічні	Тяжкий тиреотоксикоз на момент діагностики
Імунологічні	Високий титр АТ-рТТГ на момент діагностики або завершення прийому АТП
Курс лікування	Коротка тривалість терапії АТП
Генетичний поліморфізм	Підтипи HLA (DB1*02, DQA1*05 і DRB1*03) та RPN22 (rs2476601)

Примітки: HLA – людський лейкоцитарний антиген; RPN22 – протектирозинфосфатаза рецепторного типу 22.

ЕТА рекомендує проводити лікування протягом щонайменше 3 років із метою мінімізації ймовірності ремісії, хоча зв'язок між тривалістю та наслідками не є високостовірним. При розгляді питання доцільності завершення терапії АТП необхідно визначити рівень АТ-рТТГ: якщо він підвищений, ймовірність ремісії дуже низка [31]. Рецидив захворювання зазвичай розвивається протягом перших 12 місяців після припинення терапії, тому скасування АТП слід уникати в ті періоди, коли рецидив буде особливо руйнівним, зокрема під час академічних іспитів. Одним із сигналів, які можуть вказувати на доцільність призначення пробної терапії АТП, є незмінений титр АТ-рТТГ у пацієнта з підвищеним вмістом ТТГ на тлі прийому низьких доз АТП.

ТАБЛИЦЯ 3. Узагальнені показники ремісії згідно з результатами досліджень у дітей, хворих на ХГ, залежно від тривалості антитиреоїдного лікування

Тривалість лікування, роки	Пацієнти, n	Ремісія, %
1,5-2	620	23,7
2,5-5	1825	31
5-6	174	43,7
9	28	75

✓ Радикальне лікування

У значної кількості молодих пацієнтів розвивається рецидив ХГ. У цьому випадку або в разі, коли АТП не можуть бути призначені чи погано переносяться, показано радикальне лікування. Метою терапії РЙ або тотальної тиреоїдектомії є абляція чи видалення функціональної тканини ЩЗ; у таких випадках потрібна довічна замісна терапія левотироксином.

✓ Терапія радіоактивним йодом

РЙ призначається тільки перорально у вигляді капсул або розчину. Він швидко проникає в тканину ЩЗ із радіоактивним випромінюванням, яке руйнує клітини ЩЗ протягом декількох тижнів і призводить до розвитку гіпотиреозу.

Європейські рекомендації передбачають використання абляційних доз РЙ у дітей із метою відносно швидкого досягнення гіпотиреозу та мінімізації

ризик рецидиву в майбутньому [6]. Призначення РЙ слід уникати дітям дуже маленького віку (<5 років) через великий теоретичний ризик подальшого розвитку злоякісної пухлини. Проте дані обсерваційних досліджень із 36-річним періодом спостереження за дітьми віком 3-19 років свідчать, що РЙ є безпечною й ефективною терапією [32, 33]. Проведення досліджень, які вивчають ризик розвитку злоякісних новоутворень після проведення терапії РЙ, ускладнюється тим, що гіпертиреоз здатний збільшувати ризик солідних злоякісних новоутворень [34].

Дослідження в дорослій популяції продемонстрували, що РЙ може спровокувати розвиток або загострення наявної ОГ, тому цей метод лікування не слід застосовувати в дітей з активною ОГ [35]. Інколи може знадобитися повторна терапія РЙ, наприклад, якщо не виконана повна абляція ЩЗ, особливо пацієнтам із великим зобом (у таких випадках доречнішою є тиреоїдектомія).

✓ Тиреоїдектомія

Тиреоїдектомія може бути доцільнішою, ніж призначення РЙ, у дітей молодшого віку за наявності великого зоба чи протипоказань до проведення терапії РЙ. Рівень смертності серед дітей, які перенесли тиреоїдектомію, є дуже низьким (<0,1%), але невелика кількість пацієнтів матимуть такі ускладнення, як гіпокальціємія (22%), рецидивне ураження гортанного нерва (5,4%) [36]. Ці патології зазвичай транзиторні, але можуть бути постійними [36]. Перед проведенням хірургічного втручання потрібно призначити достатні дози вітаміну D задля зменшення ризику післяопераційної транзиторної гіпокальціємії.

Тиреоїдектомія, виконана операторами з великим досвідом, має кращі наслідки з меншим рівнем післяопераційної смертності, тому тиреоїдектомію в дітей варто проводити у великих спеціалізованих центрах [6].

Література

Lane L.C., Wood C.L., Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. Archives of Disease in Childhood. Published online first: 2022, July 13. doi: 10.1136/archdischild-2022-323905.

ПАРОДОНТИТ Й ІМПЛАНТОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Цукровий діабет (ЦД) і пародонтит належать до найпоширеніших хронічних хвороб людства [1-3] та мають низку спільних характеристик. Захворювання тканин пародонту являють собою групу хвороб, які вражають підтримувальний апарат зубів, тобто ясна, цемент кореня зуба, пародонтальну зв'язку й альвеолярну кістку. Найпоширеніші форми хвороб пародонту, гінгівіт і пародонтит, характеризуються запуском серії реакцій організму-господаря у відповідь на дію мікробів, у ході чого ушкоджуються тканини пародонту [4, 5].

ЦД являє собою хронічну хворобу, лікування котрої передбачає низку втручань, спрямованих на контроль глікемії та чинників кардіоваскулярного ризику з метою запобігання ускладненням. Наріжним каменем лікування ЦД 1 типу є інсулін, а 2 типу – модифікація способу життя та пероральні цукрознижувальні засоби (іноді також може застосовуватися інсулінотерапія) [6-8].

ХВОРОБИ ПАРОДОНТУ ПРИ ЦД: «ШОСТЕ УСКЛАДНЕННЯ»

Теорію щодо зв'язку ЦД і хвороб пародонту було запропоновано більш ніж пів століття тому [9]. Відтоді це питання вивчалось в низці досліджень і обсяг доказової бази зріс настільки, що пародонтит запропонували називати шостим ускладненням ЦД [10].

Присвячені зв'язку ЦД та хвороб пародонту дослідження показали, що і ЦД 1 типу, і ЦД 2 типу асоціюються з вищою поширеністю пародонтальної патології, ніж у загальній популяції [11-14]. Ба більше, поширеність гінгівіту є достовірно вищою за умови незадовільного глікемічного контролю при ЦД будь-якого типу [15-20]. Кілька досліджень продемонстрували, що в осіб із ЦД пародонтит трапляється втричі частіше, ніж у загальній популяції [11, 21-23].

Дослідження G. Camrpus і співавт. (2005) виявило достовірну асоціацію наявності діабету зі станом здоров'я тканин пародонту, а також індексами зубного нальоту та кровотечі [24]. У невеликому (n=23) дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу пародонтит достовірно частіше виявлявся в осіб із незадовільним глікемічним контролем (глікований гемоглобін (HbA_{1c}) >8,0%), аніж у осіб із хорошим глікемічним контролем (HbA_{1c} <8,0%) (42 проти 18%, p<0,002) [25].

Вважається, що сповільнення загоєння ран, яке супроводжує ЦД 2 типу, відображається в субоптимальному загоєнні тканин після видалення зубів [26-28].

Отже, неконтрольований ЦД може несприятливо впливати на лікування хвороб пародонту та підвищувати ризик прогресування й рецидивування пародонтиту [29]. Наприклад, у пацієнтів із ЦД 1 типу з незадовільним глікемічним контролем було виявлено більшу частоту рецидивів пародонтиту (за наростанням глибини ясенних кишень) порівняно з групою контролю [30]. У систематичному огляді 57 досліджень було зроблено висновок, що ЦД асоціюється з підвищенням рівня клінічного прикріплення на 1,00 мм (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,15-1,84) та збільшенням глибини ясенних кишень на 0,46 мм (95% ДІ 0,01-0,91) порівняно з особами без діабету [31]. Проте слід зауважити,

що досягнення метаболічного контролю дає можливість пацієнтам із ЦД знизити частоту рецидивування пародонтиту та покращити відповідь на лікування [32].

КОМОРБІДНІ СТАНИ ЦД ТА ПАРОДОНТИТУ

ЦД і пародонтит мають не лише спільні чинники ризику, а й спільні тенденції до розвитку коморбідних станів (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Коморбідні стани ЦД та пародонтиту

	ЦД	Пародонтит
Гіпертензія	Гіпертензія трапляється близько в 75% дорослих із ЦД [2, 33]	Пародонтит асоціюється з підвищеним ризиком гіпертензії [34]
Ожиріння	Ожиріння спостерігається в більшості дорослих осіб із ЦД 2 типу [35]	Надлишкова маса тіла, ожиріння та набір ваги асоціюються з пародонтитом [36-38]
Дисліпідемія	При ЦД поширеність гіперхолестеринемії відповідає показнику в загальній популяції, однак особам із діабетом притаманний проатерогенний ліпідний профіль [39, 40]	Пацієнтам притаманний проатерогенний ліпідний профіль [41-43]
Окисний стрес	У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається підвищення маркерів окисного стресу [44, 45]	Хвороби пародонту асоціюються з посиленням місцевого й системного окисного стресу та з погіршенням антиоксидантних властивостей [46, 47]
Системне запалення	Жирова тканина та судини інсулінорезистентних пацієнтів перебувають у постійному стані запалення низької інтенсивності й інфільтровані кількома класами імунних клітин [48]	В осіб із хворобами пародонту відзначаються підвищений рівень С-реактивного білка порівняно з групою контролю [49] та зменшення системного запалення після пародонтологічного лікування [50, 51]
Товщина стінки артерій	В осіб із ЦД 2 типу спостерігається більша товщина комплексу інтима-медіа, ніж у осіб без діабету. Після стандартизації за традиційними чинниками ризику відмінність становить 0,13 мм [52]	Спостерігається підвищена товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій порівняно з контрольною групою [6, 53]
Ендотеліальна дисфункція	Порівняно з особами без діабету в пацієнтів із ЦД спостерігається порушення потік-опосередкованої дилатації судин [54-56]	Хвороби пародонту супроводжує погіршення потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [57]. Після пародонтологічного лікування спостерігається покращення [58]
Жорсткість артерій	Зміни гомеостазу глюкози супроводжуються підвищенням жорсткості артерій [59, 60]	При пародонтиті відзначається більша швидкість пульсової хвилі, ніж у здорових осіб чи пацієнтів із гінгівітом [61, 62]
Серцево-судинні захворювання (ССЗ)	Збільшення ризику розвитку ССЗ у 2-4 рази [63, 64]	Показники тяжкості хвороб пародонту, включаючи глибину ясенних кишень, кровотечу при зондуванні та кількість зубів, асоціюються з ризиком ССЗ [65-67]
Серцево-судинна смерть	80% усіх смертей осіб із діабетом спричинені ССЗ [68-70]	Підвищений ризик смертності від ССЗ [71-73]

ПАРОДОНТИТ І ЦД: ДВА АСПЕКТИ ОДНОГО Й ТОГО Ж МЕТАБОЛІЧНОГО РОЗЛАДУ?

Зниження толерантності до глюкози / інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, потовщення стінок артерій і збільшення їхньої жорсткості, серцево-судинні події... Невже те, що ці патологічні стани супроводжують і ЦД, і пародонтит, є лише збігом? Чи, можливо, обидві ці хвороби є наслідком аналогічного метаболічного розладу, спричиненого генетичними, мікробними й опосередкованими способом життя чинниками (рис.)?

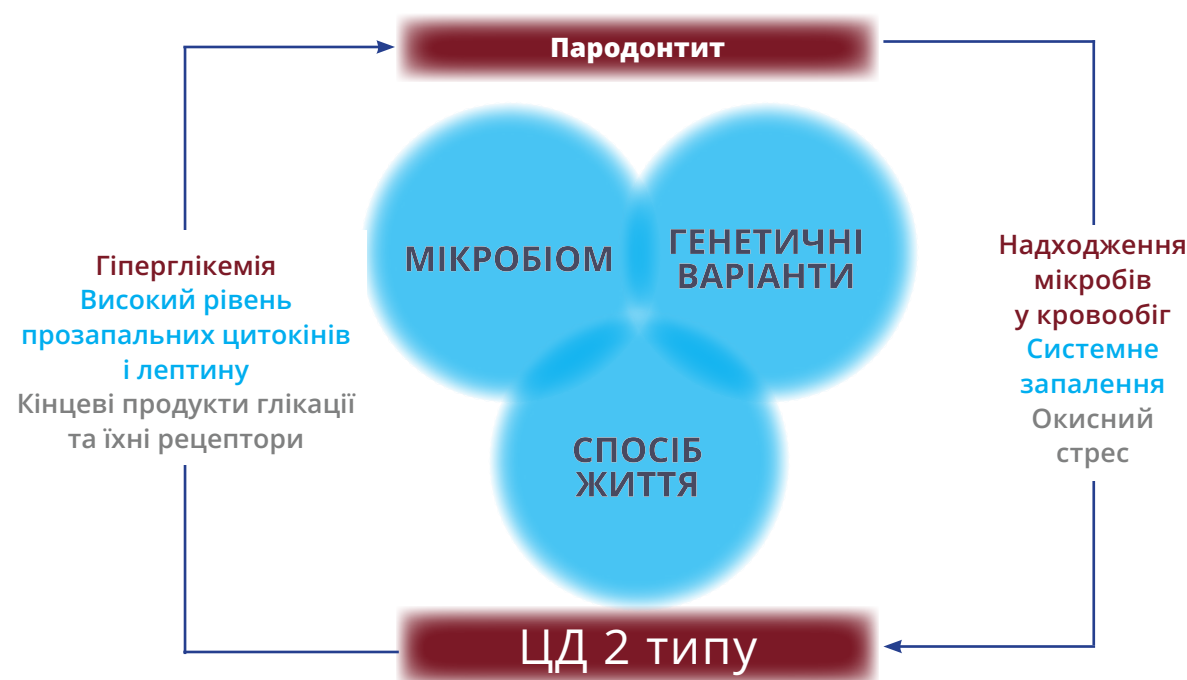


Рис. Зв'язки між ЦД 2 типу та пародонтитом

Безумовно, існують генетичні та мікробні чинники, а також фактори способу життя, що призводять до розвитку і ЦД, і пародонтиту. Крім того, зв'язок між ЦД та хворобами пародонту є двоспрямованим: кожна з хвороб підвищує ймовірність розвитку іншої.

ПЕРИІМПЛАНТОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦД

Периімплантологічні захворювання являють собою інфекційні хвороби, які вражають ділянку імпланта та включають спектр патологічних станів від периімплантологічного мукозиту, що є запальним ураженням слизової оболонки навколо імпланта, до периімплантиту, який уражає й кістку [74, 75].

Можна припустити, що периімплантологічний запальний процес за своєю природою подібний до хвороб пародонту навколо власних зубів. Отже, неконтрольований ЦД може підвищувати ризик розвитку периімплантологічних ускладнень та/або неспроможність імпланта чи відсутність кісткової інтеграції. Систематичний огляд повідомляє, що погано контрольований діабет несприятливо впливає на остеоінтеграцію імпланта й у щурів, й у людей, але за умови оптимального глікемічного контролю при ЦД остеоінтеграція перебігає успішно [76]. Цього висновку дійшли й автори іншого огляду, які повідомили, що саме пацієнти з погано контрольованим ЦД страждають на порушення кісткової інтеграції, а також мають підвищений ризик периімплантиту та більшу частоту неспроможності

імплантів. Застосування антибіотиків і хлоргексидину може збільшити ймовірність успіху імплантації [77].

Показано, що гіперглікемія (визначена як рівень $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ або глюкози плазми натще ≥ 100 мг/дл) є потенційним чинником ризику периімплантиту, який підвищує ймовірність цього ускладнення на 50% порівняно з особами з нормоглікемією. Проте статистично значущого зв'язку між гіперглікемією та периімплантологічним мукозитом виявлено не було [78]. Спостереження за пацієнтами впродовж 12 місяців виявило, що, незважаючи на досягнення глікемічного контролю, хворим на ЦД 2 типу був притаманний вищий ризик периімплантиту порівняно з особами без діабету [79]. Систематичний огляд також показав, що пацієнти із ЦД 2 типу більш схильні до периімплантитів і втрати кістки, причому кількість ускладнень імплантації корелює з рівнем HbA_{1c} , що підкреслює важливість належного глікемічного контролю [80, 81].

Є й суперечливі думки. Зокрема, M. Schimmel і співавт. (2018) виявили, що в пацієнтів із ЦД 2 типу відзначається дуже висока частота приживаності імплантів: 86,3% протягом 24 місяців спостереження та 100% протягом 12 місяців спостереження [82]. В іншому систематичному огляді та метааналізі не було знайдено відмінностей у приживаності негайно навантажуваних імплантів між групами добре контрольованого ЦД, погано контрольованого ЦД й осіб без діабету [83].

Загалом неконтрольований ЦД у поєднанні з генетичною схильністю, курінням, анамнезом

пародонтиту, особливостями під'ясенної мікрофлори та наявністю залишкового під'ясенного цементу спричиняють розвиток периімплантологічних ускладнень [84, 85].

ЦД ТА ХВОРОБИ ПАРОДОНТУ: РОЛЬ СТОМАТОЛОГА

Гіпотеза про те, що ЦД 2 типу та пародонтит є проявами одного й того самого загального метаболічного/запального розладу, потребує подальшого вивчення та підтвердження. Проте не викликає сумнівів, що ці хвороби пов'язані між собою й часто виникають у одних і тих самих осіб. Отже, враховуючи високу поширеність несвоєчасного встановлення діагнозу ЦД, лікар-стоматолог, а також зубний гігієніст, асистент стоматолога (стоматологічна медсестра) можуть відігравати значущу роль у встановленні діагнозу діабету чи предіабету [86, 87]. Відповідно до результатів американського дослідження, скринінг ЦД в умовах стоматологічної клініки є ефективним у виявленні предіабету та діабету, що сприяє покращенню глікемічного контролю [88]. Автори дослідження NHANES (The National Health and Nutrition Examination Study) 2013-2016 рр. підраховали, що скринінг предіабету в стоматологічному кабінеті міг би допомогти виявити близько 22,36 млн дорослих групи ризику ЦД [89]. І навпаки, сімейні лікарі та діабетологи мають бути насторожені щодо потенційної наявності хвороб пародонту в осіб із ЦД [90]. Загалом увага до медичного анамнезу пацієнта є одним із наріжних каменів у профілактиці пародонтиту та периімплантиту [91].

Європейська федерація пародонтології та Міжнародна діабетологічна федерація нещодавно запропонували спільні рекомендації з ведення пацієнтів із ЦД [92]. Відповідно до цих рекомендацій,

працюючи з пацієнтом із ЦД, слід мати на увазі такі нюанси:

- з пацієнтами із ЦД варто проводити бесіди на тему здоров'я ротової порожнини, в тому числі обговорювати ризик пародонтиту та його несприятливий вплив на метаболічний контроль і ризик ускладнень діабету;
- добре контрольований ЦД не підвищує ризику пародонтиту, периімплантиту та незадовільної відповіді на пародонтологічне лікування;
- незадовільно контрольований ЦД підвищує ризик пародонтиту, периімплантиту та незадовільної відповіді на пародонтологічне лікування, а отже, слід докласти всіх можливих зусиль до своєчасного виявлення діабету та призначення належного лікування;
- пародонтологічне лікування здатне сприяти зменшенню рівня HbA_{1c} ;
- в осіб із незадовільним контролем ЦД слід бути особливо обережним при плануванні хірургічних стоматологічних втручань, щоб запобігти гіпоглікемії та поганому загоюванню;
- у зв'язку з підвищеним ризиком ускладнень із боку тканин пародонту пацієнти із ЦД потребують підтримувального догляду за цими тканинами;
- обстежуючи пацієнта із ЦД, лікарю слід оцінити наявність симптомів хвороб пародонту та, якщо змога, впевнитися в належному догляді за ротовою порожниною, а також поінформувати пацієнта щодо підвищеного ризику сухості в роті, печіння слизової оболонки ротової порожнини та грибкових інфекцій;
- пацієнтів із ЦД та відсутністю багатьох зубів варто заохочувати до стоматологічної реабілітації з метою відновлення нормального жування та належного харчування.

Nibali L., Gkraniotis N., Mainas G., Di Pino A. Periodontitis and implant complications in diabetes. Periodontol. 2000. 2022; 00: 1-18. doi: 10.1111/prd.12451.



70-та щорічна конференція Британської тиреоїдної асоціації

(Лондон, 20 травня 2022 р.)

Інформацією з конгресу цікавилася канд. мед. наук
Лариса Стрільчук

ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

K.G. Porre

Тяжка дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) може призвести до розладів менструального циклу та неплідності через безпосередню й опосередковану взаємодію з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникомовою віссю та репродуктивними органами. Проте точна поширеність неплідності серед жінок із хворобами ЩЗ залишається невідомою. Порушення плідності можуть зберігатися навіть після відновлення нормальної функції залози, тому в цих випадках для успішної вагітності може бути потрібне хірургічне втручання та/або застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Першим кроком ДРТ є стимуляція яєчників, яка створює навантаження на ЩЗ та може спричиняти (стійкий) гіпотиреоз у жінок з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) або жінок, які лікуються L-тироксинами. Окрім того, серед жінок з яєчникомовою неплідністю та невідомими причинами неплідності частіше трапляється АІТ. У жінок, які лікуються L-тироксинами, до застосування ДРТ потрібно досягти сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) <2,5 мМО/л. У жінок із рівнем ТТГ >4,0 мМО/л імовірність успішного запліднення, якість ембріона та частота народження живих немовлят є нижчими, але терапія L-тироксинами здатна покращити ці показники. Еутиреоїдним жінкам із сироватковим рівнем ТТГ >2,5 мМО/л й аутоімунними процесами в ЩЗ L-тироксин варто призначати не систематично, а час від часу, в індивідуальному режимі. Зважаючи на всі наведені вище аспекти, жінкам із неплідних пар варто проводити рутинний скринінг щодо наявності хвороб ЩЗ. Подальшого вивчення потребує питання використання інтрацитоплазматичних ін'єкцій сперматозоїдів у жінок з АІТ.

ГІПЕРТИРЕОЗ ДО ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

S.L. Andersen

Гіпертиреоз у жінок фертильного віку є особливим клінічним випадком. При лікуванні таких пацієнток потрібно враховувати ймовірність наявної натеper або майбутньої вагітності, а при вагітності лікування має не лише підтримувати здоров'я вагітної, а й не перешкоджати розвитку плода. Плід є дуже чутливим до будь-яких несприятливих впливів у періоді ранньої вагітності, коли формуються органи, і до лікування гіпертиреозу матері в цьому критичному часовому вікні треба ставитися особливо уважно. Водночас стан вагітності, особливо в перші тижні, істотно впливає на фізіологію матері, що ускладнює біохімічну оцінку функції ЩЗ жінки та диференційну діагностику хвороби Грейвса й гестаційного гіпертиреозу. Крім того, фізіологічні зміни імунної системи під час вагітності та після неї можуть впливати на активність хвороби й потребу в лікуванні, а фармакотерапія захворювань утруднюється ризиком тератогенних побічних ефектів, асоційованих із наявними на ринку антитиреоїдними препаратами. Гіпертиреоз у молодих жінок вважається вагомою клінічною проблемою протягом кількох деkad, але патофізіологічні механізми дотепер достеменно не встановлені. Питанню гіпертиреозу в жінок фертильного віку присвячено експериментальні дослідження, описи клінічних випадків і великі обсерваційні когортні дослідження, але методологічні особливості

та відмінності між цими дослідженнями перешкоджають формуванню чітких висновків і підкреслюють потребу в подальшому вивченні цього питання. Для створення практичних керівних вказівок стосовно таких пацієнток потрібний більший обсяг доказової бази.

ГІПОТИРЕОЗ Й АУТОІМУННЕ УРАЖЕННЯ ЩЗ У ВАГІТНИХ

R. Smith-Dhillon

Викидень є надзвичайно травматичною подією для пар. За визначенням, викидень являє собою втрату ембріона/плода до досягнення ним життєздатності. Середній ризик викидня становить близько 15%. Гіпотиреоз (виражений і субклінічний) є поширеним патологічним станом, який за відсутності лікування асоціюється з несприятливими результатами вагітності, в тому числі викиднями. Своєю чергою, аутоімунні процеси в ЩЗ, навіть у еутиреоїдних жінок, теж пов'язані з викиднями та передчасними пологами. Питання рутинного визначення функції ЩЗ в осіб, які намагаються зачати дитину, широко обговорюється в міжнародній медичній спільноті, як і питання оптимальної стратегії лікування певних хвороб ЩЗ. Передусім ці дискусії стосуються обстеження та лікування жінок із повторними викиднями в анамнезі. Клінічно виражений гіпотиреоз лікується L-тироксинами, і доказова база продемонструвала переваги цього лікування за умови початку до або під час вагітності. Проте, хоча майже вся медична спільнота досягла згоди щодо того, що субклінічний гіпотиреоз слід лікувати L-тироксинами, докази переваг його застосування точно не відомі. Два найбільші рандомізовані контрольовані дослідження з цього питання не виявили покращення акушерських або неонатальних наслідків на тлі лікування L-тироксинами під час вагітності, але в цих дослідженнях терапію розпочинали на початку другого триместру, що занадто пізно. Точаться також дискусії щодо того, яке порогове значення ТТГ слід застосовувати при встановленні діагнозу субклінічного гіпотиреозу. Аутоімунні процеси ЩЗ відзначаються приблизно в 9% жінок репродуктивного віку. Високоякісні докази свідчать, що емпіричне лікування жінок з еутиреозом й антитілами до тиреопероксидази не покращує результату вагітності. Такі результати було отримано й у підгрупі жінок із кількома викиднями в анамнезі. Отже, рутинне лікування L-тироксинами в еутиреоїдних жінок з антитілами до тиреопероксидази не може бути рекомендовано.

ОСТАННІЙ РІК У ДОСЛІДЖЕННЯХ ДОБРОЯКІСНИХ ХВОРОБ ЩЗ

F. Gibb

ГІПОТИРЕОЗ

Невелике рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали L-тироксин і ліотиронін (L-тироксин + L-трийодтиронін) із сухим екстрактом ЩЗ та L-тироксинами, не виявило жодних відмінностей у якості життя, симптомах із боку ЩЗ чи перевагах пацієнтів. Однак аналіз окремих підгруп виявив, що особи з більшою вираженістю симптомів на початку лікування можуть отримати більше користі з фармакотерапії засобами, які містять L-трийодтиронін (doi: 10.1210/clinem/dgab478).

Американське дослідження не виявило значущих змін у аналізах функції ЩЗ в осіб, які перейшли з одного генеричного препарату L-тироксину на інший (doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0045). Відмінності у двох найчастіше використовуваних аналізах для визначення функції ЩЗ можуть призвести до клінічно значущих розбіжностей у діагностиці субклінічного гіпотиреозу (doi: 10.1111/cen.14423).

ХВОРОБА ГРЕЙВСА

Дослідження PRAGMA надало важливі дані щодо наслідків лікування хвороби Грейвса радіоактивним йодом.

СТАТИНИ Й УРАЖЕННЯ ОЧЕЙ УНАСЛІДОК ХВОРОБ ЩЗ

Обсерваційні дані (doi: 10.1210/clinem/dgab070) та рандомізоване контрольоване дослідження (doi: 10.1016/S2213-8587(21)00238-2) свідчать, що статини можуть бути використані для лікування орбітопатії при хворобі Грейвса.

РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОСІБ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗАМІСНУ ТЕРАПІЮ L-ТИРОКСИНОМ

В осіб, яким було виконано тиреоїдектомію з приводу раку ЩЗ, спостерігається достовірно вищий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (doi: 10.1210/clinem/dgab776). Аналогічні результати були отримані в метааналізі (doi: 10.1210/clinem/dgac006) й обсерваційному дослідженні хвороб ЩЗ у дорослих (doi: 10.1210/clinem/dgab382).

РЕФРАКТЕРНА ХВОРОБА ГРЕЙВСА: ЕФЕКТ У РАЗІ ВКЛЮЧЕННЯ ДО ПЛАНУ ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТИРАМІНУ

M.B. Jajah, H.C. Wong, J. Jayaweera

Хвороба Грейвса зазвичай добре відповідає на фармакотерапію тіонамідами. Однак у деяких випадках відповідь відсутня навіть за умови застосування максимальних доз. Деякі описані випадки свідчать, що доданий до антитиреоїдних препаратів холестирамін допомагає відновити нормальну функцію ЩЗ у разі рефрактерного тиреотоксикозу. Автори описують випадок рецидивної рефрактерної хвороби Грейвса, в якому холестирамін допоміг відновити нормальну функцію ЩЗ, що дало можливість надалі виконати тотальну тиреоїдектомію. У літературі описано ще три схожі випадки.

Клінічний випадок: 21-річна жінка звернулася до лікаря з рецидивною хворобою Грейвса через 5 років після ремісії. Їй планувалося проведення хірургічного втручання та для встановлення еутиреоїдного стану було розпочато лікування карбімазолом. Незважаючи на підвищення дози карбімазолу до 60 мг протягом 8 тижнів, еутиреозу досягти не вдалося. Тоді до схеми лікування було додано холестирамін у дозі 4 мг 4 рази на добу. Також підвищили дозу пропранололу. Менш як за 3 тижні в аналізах було зафіксовано сприятливі зміни: рівні тироксину та трийодтироніну почали наближатися до нормальних значень. Пацієнтці було успішно проведено тотальну тиреоїдектомію.

Отже, холестирамін здатен знижувати рівні гормонів ЩЗ у пацієнтів із тиреотоксикозом завдяки перешкоджанню їхній ентерогепатичній циркуляції. Деякі клінічні випадки показали, що холестирамін у разі додавання до антитиреоїдних препаратів може успішно забезпечувати еутиреоїдний стан у хворих із рефрактерним тиреотоксикозом, коли максимальні дози тіонамідів не здатні відновити нормальну функцію ЩЗ.

ЧИ ПРОВОКУЄ ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ РЕЦИДИВИ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА?

L.C. Lane, T. Cheetham, S. Razvi, S. Pearce

При скасуванні антитиреоїдних препаратів хвороба Грейвса часто рецидивує. Для оцінки запалення й активності автоімунних процесів запропоновано застосовувати індекси нейтрофіли/лімфоцити (Н/Л), моноцитилімфоцити (М/Л) та тромбоцити/лімфоцити (Т/Л). В обсерваційному когортному дослідженні взяли участь 65 пацієнтів із хворобою Грейвса, за якими спостерігали впродовж 12 місяців після скасування антитиреоїдної терапії. У цих хворих визначали індекси Н/Л, М/Л і Т/Л на момент скасування антитиреоїдних препаратів і через 6-8 тижнів після цього, а також оцінювали наслідки хвороби та виживаність без рецидивів упродовж 12 місяців спостереження.

Протягом цього терміну рецидив відзначався в 16 (25%) пацієнтів. Відповідно до результатів мультиваріантного аналізу, індекс М/Л наприкінці лікування виступав незалежним прогностичним чинником рецидиву ($p=0,04$) та швидкого його настання ($p=0,01$) після стандартизації за віком, статтю, наявністю зоба, статусом куріння, рівнем гормонів ЩЗ і титром антитіл до рецепторів ТТГ. У пацієнтів із високим індексом М/Л ($\geq 0,33$) наприкінці антитиреоїдного лікування рецидиви виникали раніше (112,5 проти 311 днів), а показники безрецидивної виживаності були нижчими, ніж у осіб із низьким індексом М/Л ($p=0,03$). Індекси Н/Л та Т/Л не асоціювалися з наслідками хвороби Грейвса.

Автори дійшли висновку, що причиною рецидивів у разі скасування антитиреоїдного лікування може бути хронічне запалення, оскільки індекс М/Л асоціюється з рецидивами хвороби Грейвса. Цей індекс потребує подальшого дослідження як доступний економічно доцільний маркер прогнозу захворювання.

ЧИ ПОТРІБНА ПОВТОРНА ТОНКОГОЛКОВА АСПІРАЦІЙНА БІОПСІЯ В ОСІБ ІЗ ВУЗЛАМИ ЩЗ ТА ДОБРОЯКІСНОЮ ЦИТОЛОГІЧНОЮ КАРТИНОЮ?

H.M. Zia-ul-Hussnain, O. Kgosidialwa, C. Kennedy та співавт.

Тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГАБ) є методом, якому варто віддавати перевагу при оцінці вузлів у ЩЗ на предмет злоякісності. Первинною метою цього дослідження було вивчення частоти злоякісності серед вузлів ЩЗ, первинно класифікованих як доброякісні.

Автори ретроспективно проаналізували 658 вузлів 653 пацієнтів (429 жінок). Усі ТГАБ виконувалися рентгенологом із досвідом роботи з патологічними станами ЩЗ під ультразвуковим контролем. Цитологічна класифікація вузлів проводилася відповідно до рекомендацій британського Королівського коледжу патологів. Рішення щодо подальшої тактики ведення приймалися мультидисциплінарною командою тиреоїдного профілю.

Середній вік пацієнтів становив 53,2 року. Після першої ТГАБ 500 із 658 (76,0%) вузлів були класифіковані як доброякісні (Thy 2). У 208 (41,6%) вузлах із цих 500 було виконано повторну ТГАБ, а 9 (1,8%) були видалені хірургічно без повторної ТГАБ. За іншими вузлами спостерігали клінічно та/або рентгенологічно. Через $74,5 \pm 19,7$ місяця спостереження лише 7 (1,4%) вузлів, первинно класифікованих як доброякісні, виявилися злоякісними або малігнізувалися. У двох випадках ЩЗ із доброякісними вузлами було також знайдено папілярні мікрокарциноми.

Автори зробили висновок, що за умови прицільної ТГАБ частка хибнонегативних результатів у разі встановлення доброякісної етіології вузла є дуже низькою, тому не слід рекомендувати пацієнтам, у яких вузол було визнано доброякісним, рутинну повторну ТГАБ. Для прийняття інформованих рішень потрібна робота мультидисциплінарної команди.

ОДНОЧАСНА ПОТРІЙНА ПАТОЛОГІЯ ЩЗ У ПАЦІЄНТКИ З ЛІМФОМОЮ ГОДЖКІНА ЯК ПЕРВИННИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

M. Abdullah, A.M. Salih, A.J. Qaradakhly та співавт.

Співіснування двох або трьох різних пухлин у ЩЗ є надзвичайно рідкісним. У цьому резюме описано клінічний випадок папілярної карциноми ЩЗ, гіалінізувальної трабекулярної пухлини та лімфоми Годжкіна.

32-річна жінка звернулася до лікаря, оскільки при ультразвуковому обстеженні було випадково виявлено вузли ЩЗ. Два з вузлів із лівого боку залози було визнано дуже підозрілими, спостерігалися також двобічні численні патологічні лімфовузли. При ТГАБ було діагностовано папілярну карциному ЩЗ та лімфому Годжкіна. Пацієнтці було проведено тотальну тиреоїдектомію з ексцизійною біопсією одного з шийних лімфатичних вузлів. Гістопатологічне дослідження зразків виявило мультифокальну папілярну мікрокарциному (звичайний тип) і гіалінізувальну трабекулярну пухлину в лівій частці ЩЗ на тлі тиреоїдиту Хашимото, а результат біопсії шийного лімфовузла відповідав лімфомі Годжкіна.

Отже, хоча такі випадки є надзвичайно рідкісними, потрійна патологія ЩЗ можлива.

Література

Meeting Abstracts from the 70th Annual British Thyroid Association Meeting. *Thyroid. Res.* 15 (Suppl. 1), 11 (2022). doi: 10.1186/s13044-022-00129-1.

Медичні загадки: рідкісні ендокринні й метаболічні синдроми

Мозаїку симптомів рідкісних ендокринних патологій збирала
Владислава Зінченко

У світі налічується понад 1500 рідкісних (орфанних) ендокринних і метаболічних захворювань. Рідкісними вважаються хвороби, що спостерігаються з частотою $\leq 1:2000$. Розмиті симптоми, нетипова клінічна картина, складна діагностика, що потребує глибоких медичних знань і лікарської інтуїції, – ось типові характеристики таких патологій.

За даними М.Д. Тронька та співавт. (2020), в Україні офіційно затверджено 302 нозології, які віднесено до рідкісних захворювань, серед них 61 рідкісна ендокринна хвороба (в тому числі розлади харчування та порушення обміну речовин), а також уроджені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у виборі тактики ведення котрих безпосередньо задіяний ендокринолог. Розгляньмо деякі з них.

СИНДРОМ ЛАРОНА (гіпофізарна карликовість) – спадкова хвороба з переважно автосомно-рецесивним шляхом передачі, що характеризується низьким зростом (менш ніж 130 см) і нечутливістю периферичних тканин до дії гормону росту, зумовленою дефектом гена рецептора соматотропного гормону (ген GHR). При народженні зріст дитини нормальний, сповільнюється він із 1-го року життя.



Фото 1. Норман, 54 роки, вчитель з Еквадору із синдромом Ларона

У пацієнтів спостерігаються надмірна маса тіла, затримка статевого розвитку, м'язова гіпотонія, фенотипово – виступає ніс і западає перенісся, блакитні склери, тонке й ламке волосся, аномалії зубів, короткі кінцівки.

Близько третини хворих на синдром Ларона (~100 із 350) проживають у південних районах Еквадору (фото 1). Позитивний аспект порушення: в пацієнтів із синдромом Ларона знижується ризик появи цукрового діабету 2 типу й онкопатології.

Терапія гормоном росту неефективна й не застосовується. В Європі та США використовують рекомбінантний інсуліноподібний фактор росту-1.

СИНДРОМ МАК-К'ЮНА – ОЛБРАЙТА – БРАЙЦЕВА є рідкісною генетичною патологією, зумовленою соматичною мутацією гена GNAS, що виникає до 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Клінічно проявляється множинними асиметричними плямами кольору кави з молоком на шкірі (з нерівними зубчатими краями, фото 2), поліосальною фіброзною дисплазією кісток і гіперфункцією ендокринних залоз (передчасне статеве дозрівання).



Фото 2. Плями на шкірі в пацієнтів із синдромом Мак-К'юна – Олбрайта – Брайцева

Також можуть бути уражені й інші ендокринні залози: щитоподібна й паращитоподібні, кора наднирників, яєчники та ін., що спричиняє гормональну бурю в організмі дитини. Статеве дозрівання починається від 6 місяців до 7 років, середній вік появи перших ознак передчасного статевого дозрівання, зокрема менструальноподібних виділень, у дівчаток – 2-3 роки.

Зазвичай синдром дебютує в ранньому віці (приблизно 1-2 роки), є поширенішим серед дівчат. Частота варіює від 1 випадку на 100 тис. населення до 1 – на 1 млн загальної популяції.

Протягом останніх років клінічна тріада дещо стерлася, синдром має мозаїчний характер, тому патологія дуже складна в діагностиці, що корелює з високим ризиком інвалідизації (втрата рухової функції нижніх кінцівок, часті переломи, тяжкі деформації суглобових поверхонь, деформація проксимального відділу стегнової кістки кульшового суглоба за типом «палиці пастуха» чи «бумеранга», іноді з укороченням кінцівки до 10 см).



Фото 3. Пацієнтка із синдромом Мак-К'юна – Олбрайта – Брайцева

На сьогодні специфічного лікування цього синдрому не існує. Такі пацієнти потребують спостереження команди фахівців – педіатра, ендокринолога, хірурга, ортопеда, гінеколога, невролога, офтальмолога та ін. На щастя, хвороба не успадковується.

СИНДРОМ КЛЕНОВОГО СИРОПУ – спадкове порушення з групи органічних ацидемій, спричинене дефіцитом дегідрогенази кетокислот із розгалуженим ланцюгом і порушенням метаболізму амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну (внаслідок чого вони накопичуються в організмі). Має автосомно-рецесивний тип наслідування. Частота виявлення – 1 випадок на 120-300 тис. новонароджених. У перші 2 тижні життя в малюків спостерігаються відмова від їжі, часті зригування, блювання. Сечі пацієнтів із цим захворюванням притаманний запах кленового сиропу. У разі відсутності лікування з'являються судомні окремих груп м'язів, посилюється м'язовий тонус, виникають порушення дихання, затримка психологічного й фізичного розвитку. Лікування синдрому передбачає спеціальну дієту. Використовують суміші амінокислот і гідролізати, що не містять амінокислот із розгалуженим ланцюгом.

СИНДРОМ ПРАДЕРА – ВІЛЛІ є рідкісним генетично зумовленим захворюванням, у разі якого сім генів (або їхні частини) на батьківській хромосомі 15q11.2-q13 видалені або не здатні повноцінно функціонувати. Припускають, що клінічна симптоматика пов'язана з дисфункцією гіпоталамуса, хоча чітких доказів цієї гіпотези досі не отримали. Частота синдрому – 1 випадок на 10-25 тис. новонароджених (без гендерних відмінностей). Наразі у світі таких пацієнтів близько 400 тис.

Існують діагностичні маркери, що дають змогу запідозрити патологію ще до народження дитини. У внутрішньоутробному періоді синдром проявляється зниженням активності руху плода, ненормальним його положенням, багатоводдям. У дитячому й підлітковому віці у хворих спостерігаються низький зріст, крайній ступінь ожиріння, небезпечний для життя (фото 4), гіпогонадізм, косоокість, затримка розумового розвитку та статевого дозрівання (недорозвиненість статевих органів), аномальна гнучкість, денна сонливість, слабкість м'язів, часто безпліддя.

Візуально відзначаються мигдалеподібні очі з вузькими опущеними вниз повіками, вузький лоб, стрії, диспропорція тіла (маленькі руки й ноги з вузькими пальцями), синці (пацієнти мають схильність до їх появи), подряпини й інші ушкодження шкіри (прояв дерматіломанії), сколіоз/кіфоз.

Спостерігається поліфагія, хворі не можуть контролювати відчуття голоду, вони можуть шукати їжу в смітнику, красти її, навіть споживати корм для тварин. Окрім того, пацієнтам притаманні зниження психомоторного розвитку, порушення мовлення, обмежений словниковий запас. Підвищується ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, синдрому обструктивного апное сну. Збільшується концентрація греліну в крові, зменшується – соматоліберину.

У разі підозри на синдром Прадера – Віллі рекомендуються генетичні тести. Специфічна терапія відсутня. Дітям призначаються щоденні ін'єкції рекомбінантного гормону росту. Соматотропін (соматотропний гормон гіпофізу) сприяє збільшенню м'язової маси та зниженню апетиту хворих. Дуже важливими є фізіотерапія, корекція маси тіла.

Вперше синдром Прадера – Віллі був описаний у британських ЗМІ в липні 2007 р.: телевізійний канал Channel 4 присвятив програму під назвою Can't Stop Eating («Не можу припинити їсти») особливостям життя Джо й Тамари, що страждають від хвороби.



Фото 4. Пацієнтка із синдромом Прадера – Віллі, 15-річна Анна Ганкінс, на конкурсі краси серед осіб з інвалідністю (на той момент вага дівчинки становила 172 кг)

АЛКАПТОНУРІЯ – спадкова хвороба (автосомно-рецесивний тип наслідування), що характеризується порушенням обміну тирозину, екскрецією із сечею гомогентизинової кислоти. Виникає внаслідок мутації гена, що кодує оксидазу гомогентизинової кислоти, розташованого на 3-й хромосомі. Частіше трапляється серед хлопчиків.

Першим клінічним випадком алкаптонурії, датованим ще 1500 р. до н. е., й пацієнтом із цієї ензимопатією вважається єгипетська мумія Harwa (F. Stenn et al., 1977). Поширеність хвороби коливається від 1:100 тис. до 1:250 тис. Значну кількість випадків зафіксовано в Словаччині, Домініканській Республіці, Індії, Йорданії.

Через дефект ферменту оксидази процес перетворення гомогентизинової кислоти порушується; вона перетворюється на бензохінонацетат або алкаптон (хініновий поліфенол), який виводиться нирками. Алкаптон накопичується в сполучній тканині, що зумовлює її підвищену крихкість і потемніння.

Рання клінічна ознака – виділення в дитини сечі, яка швидко темніє при перебуванні в ємності на повітрі, при підігріванні, залуженні («хвороба чорної сечі»). Хворі мають схильність до розвитку сечокам'яної хвороби, пієлонефриту, гіпотиреозу. У дорослому віці (після 30 років) виникають ураження опорно-рухового апарату: кульшових, колінних, плечових суглобів; синовіт і деструктивні зміни хряща суглобів; біль у різних відділах хребта; накопичення гомогентизинової кислоти в сухожилках, зв'язках, що супроводжується кальцифікацією й запаленням; на рентгенограмах – кальцифікація міжхребцевих дисків; зміни аортального/мітрального клапанів.

Візуально можуть виявлятися зміна кольору вушних раковин на сірий чи блакитний, зміна кольору долонь, ділянок під пахвами, носогубних складок, пігментація склер (фото 5).



Фото 5. Пігментація вушних раковин і склер у пацієнтів з алкаптонурією

Діагностика ґрунтується на кількісному визначенні бензохіноноцетової та гомогентизинової кислот у сечі за допомогою рідинної хроматографії чи ферментативної спектрофотометрії. Простіший, але й менш точний спосіб – оцінити колір сечі після перебування її на повітрі протягом 12-24 годин:

через окислення алкаптону вона стає бурюю чи чорною (за умови лужного рН сечі).

Специфічного лікування не існує. Призначають симптоматичну терапію й високі дози аскорбінової кислоти, низькобілкову дієту. Перспективним лікарським засобом вважають нітизинон.

АКРОМЕГАЛІЯ Й ГІПОФІЗАРНИЙ ГІГАНТИЗМ досить прості в діагностиці з огляду на характерний зовнішній вигляд пацієнтів, але через фінансові й інші причини складні в лікуванні. Вони зумовлені надмірною секрецією гормону росту (гіперсоматотропізмом) унаслідок (у більшості випадків) аденоми передньої частки гіпофізу.

До закриття епіфізарних зон росту кісток це призводить до розвитку гігантизму: швидкість росту скелета та зріст збільшуються, кістки практично не деформуються, спостерігається затримка статевого розвитку або гіпогонадотропний гіпогонадизм із характерним євнухоподібним типом будови тіла (висока струнка статура, довгі кінцівки). Якщо ж надмірна секреція гормону росту відбувається після припинення росту організму, це спричиняє акромегалію. За відсутності лікування гігантизм може поєднуватися з акромегалією.

Поширеність акромегалії становить 4600 випадків на 1 млн населення. Середній вік установлення діагнозу – 40 років у чоловіків, 45 років – у жінок. За даними 2020 р., в Україні офіційно зареєстровано 844 пацієнти з акромегалією (експерти припускають, що реальна кількість сягає 2500).



Фото 6. Мері Енн Вебстер, англійка, котра через симптоми акромегалії (з'явилися після 32 років) вимушена була працювати в цирку й отримала титул «найпотворнішої жінки у світі»

Акромегалія супроводжується непропорційним збільшенням (розширенням і потовщенням) кистей, підшов, черепа (м'яких тканин, носа, підборіддя,

вилучних кісток, надбрівних дуг) тощо (фото 6). Хворі постійно змінюють розмір каблучок, рукавичок, взуття. Шкіра потовщена, часто темного кольору, нижня щелепа та язик збільшені, міжзубні проміжки розширені. Грудна клітка має бочкоподібну форму. Відзначаються огрубіння голосу, зниження зору.

Також відзначаються посилення обміну речовин, функції сальних залоз, гіпергідроз, синдром зап'ясткового каналу, дегенеративні зміни суглобів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, галакторея та/або гіперпролактинемія, гіперкальційурія, синдром обструктивного апное сну, головний біль, виражена слабкість; у 2-3 рази збільшується ризик поліпозу й раку товстого кишечника. Приблизно в третини чоловіків з акромегалією діагностується еректильна дисфункція, практично в усіх жінок – порушення менструального циклу, зокрема аменорея.

Зазвичай діагностика хвороби ґрунтується на виявленні характерних клінічних ознак, оцінці концентрації інсуліноподібного фактора росту-1, гормону росту, даних комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії. Призначають хірургічне лікування, або медикаментозну терапію (октреотид/ланреотид/пасиреотид; пегвісомант; бромокриптин або каберголін), або променеву терапію.

Акромегалія пов'язана з високим рівнем смертності внаслідок зловиясних новоутворень, кардіоваскулярних і респіраторних порушень. За умов адекватного контролю гормональних показників рівень смертності не перевищує такий у загальній популяції.

СИНДРОМ РАССЕЛА – СІЛЬВЕРА є рідкісним генетичним порушенням, що характеризується затримкою внутрішньоутробного розвитку й постнатальною низькорослістю. Спричинений аномаліями на рівні 7-ї й 11-ї хромосом. Частота синдрому – 1:30 тис. (за деякими даними, 1:100 тис.).

У новонароджених із захворюванням спостерігаються труднощі вигодовування. Візуально в пацієнтів виступає лоб, відзначаються «трикутне» обличчя, псевдогідроцефалія, опущені кути рота («рот коропа»), вузьке підборіддя, мікрогнатія, вкорочені й зігнуті пальці рук, синдактилія, асиметрія тіла, відставання маси тіла від норми, аномалії зовнішніх статевих органів (крипторхізм, гіпоплазія статевого члена тощо) та сечовидільної системи, короткі руки, поперековий лордоз, зменшення м'язової маси (фото 7). Виявляються підвищені рівні фолікулоstimулювального та лютеїнізувального гормонів, гіпоглікемія.



Фото 7. Пацієнти із синдромом Рассела – Сільвера

Кінцевий зріст у хворих із синдромом Рассела – Сільвера – на рівні 140-150 см. Інтелект зазвичай збережений. Можлива затримка мовлення. Захворювання зумовлює певні щоденні складнощі, проте не становить безпосередньої загрози для життя. Лікування симптоматичне за участі міждисциплінарної команди.

Широка палітра клінічних порушень, стигматизація, складна та тривала діагностика, високовартісне та/або недоступне лікування – це лише частина труднощів, із якими стикаються люди, що мають орфанні хвороби.

Протягом останніх десятиліть у багатьох країнах були створені або створюються національні реєстри пацієнтів із рідкісними соціально значущими захворюваннями. Такий підхід допомагає планувати стратегію лікування та забезпечувати хворих необхідними препаратами. В Україні наразі існує лише один такий реєстр – пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією.

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.А. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,
терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

2022

EndoSchool

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

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

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ
ТАКОЖ ЗАПЛАНОВАНО ПРОВЕДЕННЯ ШІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)
www.endotime.com.ua
endoschool.ukr.net

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

EndoTime

за філіжанкою кави

Міждисциплінарні дискусії в прямому ефірі

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



Участь безкоштовна
Реєстрація на
www.endotime.com.ua



Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



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



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

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

mib

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

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