№ 3 (22) / 2025

ЕндоPractice

Освітньо-практичний журнал

АНОНСИ

- *Цукровий діабет і пов'язане з ним когнітивне порушення: механізми, симптоми та методи лікування*
- *Зростання мікропролактиноми під час вагітності з апоплексією пухлини гіпофіза: клінічний випадок*
- *Гіпоглікемічні препарати в пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю*

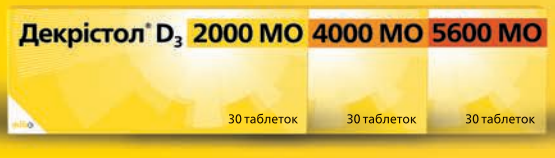
НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

Декрістол® D3

ДОСЯГНИ
ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ
ВІТАМІНУ D

№1* У 2024 РОЦІ

NEW



NEW

ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20 000 МО

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.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® Краплі. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D3; Показання: Профілактика аліментарного рахіту у немовлят, новонароджених та недоношених дітей. Профілактика дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей з виявленими факторами ризику. Лікування дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія відпуску: За рецептом. Реєстраційне посвідчення N° UA/20117/01/01, наказ МОЗ України N° 1286 , 17.07.2023.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення N° UA/18957/01/01, наказ МОЗ України N° 2034.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 1000 МО. Білого кольору, довгасті таблетки з рискою з обох боків. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 25 мкг, що відповідає 1000 МО вітаміну D3; Показання: Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія відпуску: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення N° UA/20129/01/01, наказ МОЗ України N° 1399. Зміни внесено 22.12.2023 N° 2182.
Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D3; Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз.Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення N° UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції –16.01.21 р. N° 60. Категорія відпуску. За рецептом.

mibe Company of the Dermapharm Group

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

www.dekristol.com.ua

*Згідно даних системи «Pharmxplorer Plus Sale Out» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня A11C C05 холекальциферол та дієтичних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2024 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

КАЛЕНДАР* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2025:

• 18-22 лютого	**м. Київ**
• 8-12 квітня	**м. Ужгород**
• 3-7 червня	**м. Івано-Франківськ**
• 9-13 вересня	**м. Львів**
• 28 жовтня-1 листопада	**локація уточнюється**

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

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:
Ендокринологи, терапевти, хірурги, лікарі загальної практики

2025

EndOSchool

** Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками в залі)*
Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) – дати можуть бути відредаговані
ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ
ТАКОЖ ЗАПЛАНОВАНО ПРОВЕДЕННЯ ШКІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
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

ЕндоPractice

ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (22) / 2025

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)
О.В. Большова (м. Київ)
Ю.В. Булдигіна (м. Київ)
Н.М. Жердьова (м. Київ)
О.І. Ковзун (м. Київ)
В.А. Лучицький (м. Київ)
Л.А. Міщенко (м. Київ)
В.Л. Орленко (м. Київ)
В.В. Попова (м. Київ)
І.Л. Ревенько (м. Київ)
Л.К. Соколова (м. Київ)
Н.А. Спринчук (м. Київ)
К.М. Тронько (м. Київ)
А.М. Урбанович (м. Львів)
М.С. Черська (м. Київ)

ДИЗАЙН:
Рекламна агенція DoctorStar
www.doctorstar.com.ua

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

Підписано до друку 20.05.2025 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

Асоціація Ендокринологів України

EndoSchool

ІНСУЛІН – КЛЮЧОВЕ ВІДКРИТТЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Фізіологічна сутність цукрового діабету полягає в тому, що для засвоєння цукру клітинами необхідний інсулін – гормон, який виробляється особливими клітинами підшлункової залози. При діабеті вироблення інсуліну недостатнє, через що клітини не отримують необхідного харчування, а цукор виводиться з організму разом із сечею. Цукровий діабет відомий іще з III тисячоліття до н. е. До кінця XIX століття діагноз часто був вироком для пацієнтів. Проте згодом науковці почали досліджувати підшлункову залозу, зробивши перший крок до розуміння причин діабету.

У 1869 році німець **Пауль Ланґерганс** виявив у підшлунковій залозі спеціальні клітини, які пізніше отримали його ім'я. У 1900 році патологоанатом Леонід Соболев довів, що ці клітини регулюють рівень цукру в крові. У 1921 році канадські науковці **Фредерік Бантінґ** і **Чарльз Бест** виділили з екстракту підшлункової залози речовину, яку назвали «айлетин», а пізніше перейменували на «інсулін». Це відкриття стало ключовим у лікуванні цукрового діабету.

У номері:

EHDOREVIEW

5 Більшість пацієнтів похилого віку із субклінічним гіпотиреозом не потребують лікування

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

10 Цукровий діабет і пов'язане з ним когнітивне порушення: механізми, симптоми та методи лікування

41 Гіпоглікемічні препарати в пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю

ДОСЛІДЖЕННЯ

15 Використання сулодексиду в пацієнтів з інвалідністю через цукровий діабет: систематичний огляд і метааналіз

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

20 Кістковий метаболізм у разі цукрового діабету: посібник для лікаря-клініциста. Частина 2

25 Кардіометаболічний фенотип МАСХП: роль адеметіоніну в комплексній терапії

32 На стику тиреоїдології та нефрології: огляд літератури та ключові моменти для клініцистів

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

37 Удосконалення лікування ожиріння: огляд терапевтичних утручань

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

47 Зростання мікропролактиноми під час вагітності з апоплексією пухлини гіпофіза: клінічний випадок

БІЛЬШІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ (ГІПОТ) ЯК ЛАБОРАТОРНИЙ ДІАГНОЗ

Клінічна картина гіпоТ часто відрізняється від класичного опису в підручниках. Наприклад, A. Carlé та співавт. (2014) повідомляють, що найважливішим симптомом маніфестного гіпоТ є втомлюваність. Проте багато пацієнтів із субклінічним гіпоТ взагалі не мають симптомів або скаржаться лише на неспецифічні прояви, відповідно, субклінічний гіпоТ є передусім біохімічним (лабораторним) діагнозом.

Стан щитоподібної залози (ЩЗ) оцінюють за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та власне гормонів ЩЗ. ТТГ властивий логарифмічно-лінійний обернений зв'язок із рівнями тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3): зниження вдвічі Т4 спричиняє збільшення ТТГ у 100 разів, тому ТТГ є чутливішим індикатором змін функції ЩЗ.

Визначення вільного Т4 (вТ4) допомагає розрізняти явний і субклінічний гіпоТ та вирішувати питання щодо необхідності лікування. Порівняно із загальним Т4, вТ4 є кращим маркером гормональної активності.

Своєю чергою, Т3 пов'язаний з білками на 99,7%, тому рівень вільного Т3 (вТ3) теоретично є кращим маркером, аніж загальний Т3. Однак концентрація вТ3 нижча, ніж вТ4, а його зв'язування з білками менш стабільне, тому точність вимірювань вТ3 нижча порівняно з вТ4. До того ж у разі підозри на гіпоТ або підвищеного ТТГ рівень Т3 зазвичай залишається в межах норми, тому має обмежене клінічне значення. У зв'язку з цим у тих випадках, коли потрібне визначення Т3, більшість лабораторій віддають перевагу визначенню загального Т3, а не вільного.

Американська та Європейська тиреоїдні асоціації поділяють субклінічний гіпоТ на легкий (1-го ступеня; ТТГ – 4-10 мМО/л) і тяжкий (2-го ступеня; ТТГ >10,0 мМО/л) залежно від рівня ТТГ. Приблизно в 90% пацієнтів із субклінічним гіпоТ рівень ТТГ становить ≤10 мМО/л, тобто відзначається легка форма.

Перш ніж установити діагноз субклінічного гіпоТ, потрібно впевнитися, що функція ЩЗ залишалася стабільною щонайменше протягом кількох тижнів (з метою виключення транзиторних змін, спричинених екстратиреоїдними патологічними станами, тиреоїдитом або медикаментами). Рекомендовано повторно визначити рівень ТТГ через 2-3 місяці після першого вимірювання.

ПОШИРЕНІСТЬ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

У країнах Заходу населення поступово старішає. Відповідно, зростає й поширеність субклінічного гіпоТ. У дослідженні NHANES III, яке охоплювало населення США віком ≥12 років, поширеність субклінічного гіпоТ становила 4,3%, а маніфестного гіпоТ – 0,3%. У дослідженні Cardiovascular Health Study серед учасників віком >65 років частота виявлення субклінічного гіпоТ сягала 15% і була вищою серед жінок, аніж серед чоловіків.

ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ ТТГ

Коли рівні Т4 і Т3 знижуються, гіпофіз вивільняє ТТГ, щоби стимулювати вироблення гормонів ЩЗ; натомість високі рівні Т4 і Т3 пригнічують секрецію ТТГ. Проте існує багато інших чинників, які впливають на рівень ТТГ, ускладнюючи інтерпретацію відхилень від норми.

Рівень ТТГ не є постійним; він коливається з плином часу через низку факторів, як-от:

- **циркадні ритми** (рівень ТТГ сягає піку в ранкові години та знижується вдень, досягаючи мінімуму ввечері);
- **«пульсувальна» секреція** (ТТГ виділяється не безперервно, а періодично, окремими порціями);
- **пора року** (рівні ТТГ зазвичай вищі взимку та нижчі влітку);
- **вік** (у міру старіння рівень ТТГ може злегка зростати, і для деяких людей такі підвищення є варіантом норми);
- **інше** (відмінності в методах лабораторного аналізу, наявність антитіл до ЩЗ, резистентність до тиреоїдних гормонів, безсимптомний або гранулематозний тиреоїдит, а також вплив певних лікарських засобів).

Генетичні відмінності також впливають на рівень тиреоїдних гормонів, тому деякі пацієнти можуть мати симптоми гіпоТ при нормальному рівні ТТГ, тоді як інші не відчувають симптомів навіть за підвищення ТТГ.

ЧИ НЕ ЗАВЕЛИКЕ ВЕРХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДІАПАЗОНУ НОРМИ ТТГ?

Це питання досі залишається предметом обговорення. На сьогодні референтний діапазон ТТГ розраховується на підставі популяційних даних осіб без хвороб ЩЗ й антитіл до тиреопероксидази (ТПО) або тиреоглобуліну. У більшості досліджень нижня межа норми становила 0,2-0,4 мМО/л, а верхня коливалася від 2,4 до 4,2 мМО/л.

ЧОМУ Ж ЦЕЙ ДІАПАЗОН ТАКИЙ ШИРОКИЙ?

Багато учасників досліджень насправді мали недіагностовані автоімунні хвороби ЩЗ (наприклад, тиреоїдит Хашимото) чи інші фактори, що впливають на рівень ТТГ (приймання лікарських засобів, екстратиреоїдні хвороби, вагітність, підгострий тиреоїдит у фазі одужання, гетерофільні антитіла, резистентність до тиреоїдних гормонів, мутації рецептора ТТГ, біологічно неактивний ТТГ, пухлини гіпофіза, які виробляють ТТГ), або ж забір крові проводився в період добового піку секреції гормону. Усі ці чинники спотворюють розподіл ТТГ у групі дослідження. Якщо ж виключити ці фактори, референтний діапазон звужується до 0,4-2,5 мМО/л.

У зв'язку з цим деякі фахівці пропонують знизити верхню межу норми з 4,5 до 2,5 мМО/л. Однак, за підрахунками M. Surks і співавт. (2005), зниження верхньої межі норми ТТГ до 3,0 мМО/л для скринінгу літніх пацієнтів із неспецифічними симптомами призведе до того, що ще 22-28 млн американців будуть хибно віднесені до осіб із субклінічним гіпоТ без доказової користі від такого діагнозу. Замість цього автори рекомендують контролювати рівень ТТГ що 1-2 роки в тих пацієнтів, у яких він перебуває в межах 2,5-4,5 мМО/л.

ЧОМУ РІВЕНЬ ТТГ ЗРОСТАЄ З ВІКОМ?

Причини зростання ТТГ з віком достеменно невідомі. У дослідженні NHANES III було встановлено, що рівні ТТГ збільшуються з віком, як і поширеність антитіл до ТПО та тиреоглобуліну. Приблизно в 14% людей віком >85 років ТТГ перевищував 4,5 мМО/л. Найпоширенішим станом, пов'язаним із субклінічним гіпоТ у літніх людей, був тиреоїдит Хашимото. У близько 90% випадків він характеризувався наявністю антитіл до ТПО та тиреоглобуліну. Пацієнти з цими антитілами переходили до маніфестного гіпоТ зі швидкістю 4,3% на рік, тоді як серед осіб без антитіл ця частота становила лише 2,6%.

Утім, після появи антитіл подальше спостереження за їхніми рівнями не дає додаткової інформації про перебіг субклінічного гіпоТ, оскільки рівні ТТГ й антитіл до ТПО змінюються синхронно. Ці антитіла самі по собі не є шкідливими для тканини ЩЗ, однак після 50 років її об'єм зазвичай зменшується, а патоморфологічні дослідження виявляють лімфоцитарну інфільтрацію та фіброз. Вважається, що в процесі старіння ЩЗ зазнає ушкодження через клітинні й гуморальні імунні механізми.

Також у літніх людей спостерігаються зміни всмоктування йоду та процесів його органіфікації, а нормальне нічне підвищення рівня ТТГ частково або повністю втрачається. Як наслідок, нічні рівні ТТГ стають нижчими, але середньодобовий рівень – вищим, щоб підтримувати нормальний рівень Т4. Інгібувальна дія кортикостероїдів у літніх людей також порушена, що призводить до зниження гальмівної функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі.

ЧИ Є СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТ ШКІДЛИВИМ І ЧИ Є КОРИСТЬ ВІД ЙОГО ЛІКУВАННЯ?

Результати досліджень щодо потенційної шкоди нелікованого субклінічного гіпоТ є суперечливими, а переконливі докази користі від лікування наразі відсутні.

Серцево-судинні хвороби

Вплив тиреоїдних гормонів на серце та судини, особливо в людей літнього віку із субклінічним гіпоТ, дотепер вивчений недосконало. У дослідженні Rotterdam Study рівень ТТГ >4,0 мМО/л за нормального вТ4 асоціювався із підвищеним ризиком інфаркту міокарда (відношення шансів [ВШ] 2,3) та кальцифікації аорти (ВШ 1,7). За наявності антитиреоїдних антитіл у пацієнтів із субклінічним гіпоТ прогресування атеросклерозу відбувалося швидше, ніж у еутиреоїдних осіб.

У японських чоловіків із рівнем ТТГ >5,0 мМО/л за нормального вТ4 було виявлено підвищений ризик ішемічної хвороби серця – ІХС (ВШ 4,0). У подібному дослідженні тайванських пацієнтів віком ≥20 років із субклінічним гіпоТ протягом 10-річного періоду спостереження загальна смертність була на 30% вищою, а смертність від серцево-судинних причин – на 68% вищою, ніж у еутиреоїдних осіб. Однак інше дослідження, в якому аналізували

дані Cardiovascular Health Study, не виявило зв'язку між субклінічним гіпоТ і негативними серцево-судинними чи цереброваскулярними подіями або підвищеною смертністю. Важливо зазначити, що в цьому дослідженні рівень ТТГ у пацієнтів із субклінічним гіпоТ коливався в широкому діапазоні – від 4,5 до 20,0 мМО/л.

Метааналіз N. Rodondi та співавт. (2010) продемонстрував значно вищі ризики розвитку ІХС і смерті від неї в пацієнтів із рівнем ТТГ >10 мМО/л. Ці ризики були особливо виражені у віковій групі 65-79 років, але не в пацієнтів віком >80 років, порівняно з еутиреоїдною групою. Інші метааналізи на підставі даних когорти Thyroid Studies Collaboration не виявили зв'язку між субклінічним гіпоТ (при рівні ТТГ 4,5-19,9 мМО/л) і розвитком інсульту, фібриляції передсердь або серцевої недостатності. Загальна смертність також не була вищою, ніж у еутиреоїдних пацієнтів. Водночас підгрупа пацієнтів із рівнем ТТГ ≥10 мМО/л мала вищий ризик розвитку серцевої недостатності, ішемічних подій і смерті від ІХС, аніж еутиреоїдні особи. Ризики смерті від інсульту й ІХС також були підвищеними в пацієнтів із рівнем ТТГ 7,0-9,9 мМО/л.

S. Razvi та співавт. (2008) у своєму метааналізі не виявили різниці в захворюваності чи смертності від ІХС у пацієнтів віком >65 років із субклінічним гіпоТ, але виявили підвищену смертність у пацієнтів молодше 65 років.

Когнітивні порушення та депресія

Питання про вплив субклінічного гіпоТ на когнітивні процеси в літніх пацієнтів залишається дискусійним, а результати досліджень – суперечливими. У метааналізі G. Pasqualetti та співавт. (2015) з'ясувалося, що субклінічний гіпоТ асоціюється з когнітивними порушеннями в пацієнтів молодше 75 років, але не в осіб старшого віку. Однак у дослідженні J. Rugge та співавт. (2015) не було зафіксовано переваг лікування левотироксином над плацебо при субклінічному гіпоТ в аспекті когнітивних функцій чи психомоторних тестів.

Дисліпідемія

Лікування субклінічного гіпоТ забезпечувало лише незначні зміни в рівнях загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїнів низької щільності, без істотних змін у рівнях ХС ліпопротеїнів високої щільності або тригліцеридів між групами лікування та плацебо.

Артеріальний тиск

У пацієнтів із рівнем ТТГ >3,6 мМО/л не виявлено впливу лікування на артеріальний тиск.

Якість життя та симптоми

У дослідженні TRUST, яке охоплювало 737 дорослих віком >65 років із рівнем ТТГ 4,6-19,99 мМО/л за нормального вТ4, лікування левотироксином (середня доза – 50 мкг) через 12 місяців сприяло зниженню ТТГ з 6,40 до 3,63 мМО/л, але клінічно значущих змін вираженості симптомів гіпоТ чи втомлюваності виявлено не було. Отже, виникає сумнів щодо того, чи є субклінічний гіпоТ справжнім захворюванням чи лише лабораторним феноменом.

Функція нирок

Докази зв'язку між субклінічним гіпоТ і порушенням функції нирок відсутні; водночас у пацієнтів на гемодіалізі із субклінічним гіпоТ відзначається вищий рівень смертності.

ШКОДА ВІД НАДМІРНОГО ЛІКУВАННЯ

Багато пацієнтів з гіпоТ отримують надмірну терапію. За оцінками B. Biondi та D. Cooper (2008), поширеність надмірного лікування субклінічного гіпоТ перевищує 20%. Це може призводити до пригнічення рівня ТТГ і спричиняти тиреотоксикоз, особливо в осіб похилого віку. Своєю чергою, тиреотоксикоз може призвести до фібриляції передсердь, серцево-судинних подій, зменшення мінеральної щільності кісток, переломів і підвищеної смертності.

У дослідженні M. Lillevang-Johansen і співавт. (2018) за пацієнтами з маніфестним і субклінічним гіпоТ спостерігали протягом 7,2 року. Було виявлено, що смертність у пацієнтів, які отримували надмірну дозу левотироксину (ТТГ <0,3 мМО/л), зростала паралельно збільшенню тривалості лікування.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА НАСТАНОВИ

Клінічні рекомендації щодо діагностики та ведення субклінічного гіпоТ дещо відрізняються, оскільки єдиного загальноприйнятого підходу досі не існує.

Європейська тиреоїдна асоціація (2013) пропонує поділяти субклінічний гіпоТ на легкий або виражений залежно від рівня ТТГ, а в разі легкого підвищення ТТГ не лікувати пацієнта, а повторити аналіз через 2-3 місяці, додавши визначення антитіл до ТПО. Якщо пацієнт молодше 65-70 років і має ТТГ >10 мМО/л, слід розпочати лікування. Якщо в пацієнта молодше 65-70 років ТТГ становить <10 мМО/л, вТ4 в нормі, але є симптоми гіпоТ, можливе пробне призначення тироксину. Якщо ТТГ нормалізується, але симптоми не зникають, лікування варто припинити.

Для літніх людей Європейська тиреоїдна асоціація радить використовувати вікові локальні референтні значення ТТГ (наприклад, 4-7 мМО/л для осіб >80 років). У пацієнтів віком 80-85 років і старше з ТТГ ≤10 мМО/л краще дотримуватися тактики спостереження, бо серцево-судинні ризики на тлі гіпоТ у цій віковій групі не зростають. У пацієнтів віком >65-70 років цільовий рівень ТТГ має бути в нижній половині референтного діапазону, тобто 0,4-2,5 мМО/л.

Для пацієнтів без серцевих захворювань рекомендована доза левотироксину становить 1,5 мкг/кг/добу. У пацієнтів із серцевими хворобами початкова доза має становити 25-50 мкг/добу з поступовим підвищенням що 2-3 тижні. При персистивному субклінічному гіпоТ функцію ЩЗ слід контролювати що 6 місяців протягом перших 2 років, а надалі раз на рік.

Американська тиреоїдна асоціація й Американська асоціація клінічних ендокринологів у рекомендаціях 2012 та 2014 рр. також ділять субклінічний гіпоТ на легкий і тяжкий. При останньому рекомендують лікування тироксином, як і європейські фахівці. У разі легкого субклінічного гіпоТ американські настанови менш конкретні та пропонують зважати на індивідуальні чинники (наявність симптомів, антитіл до ТПО та серцево-судинних хвороб, особливо в пацієнтів <65 років). Лікування осіб похилого віку рекомендовано починати з низьких доз і повільно титрувати. Цільовий рівень ТТГ у пацієнтів віком 70-80 років радять підвищити до 4-6 мМО/л. Американські рекомендації також застерігають від ятрогенного тиреотоксикозу на тлі надмірної терапії левотироксином, особливо в жінок похилого віку та жінок у постменопаузі, оскільки тиреотоксикоз здатен провокувати кардіальні й остеопоротичні ускладнення, зокрема при ТТГ <0,1 мМО/л.

ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ І АЛЬТЕРНАТИВИ

Хоча деякі дослідження пов'язують нелікований субклінічний гіпоТ із серцево-судинними хворобами та серцевою недостатністю, Робоча група США з профілактичної медицини після аналізу наявних досліджень не виявила суттєвої клінічної користі від лікування субклінічного гіпоТ 1-го ступеня.

Для індивідуалізації діагностики та лікування Французьке ендокринологічне товариство у своїй

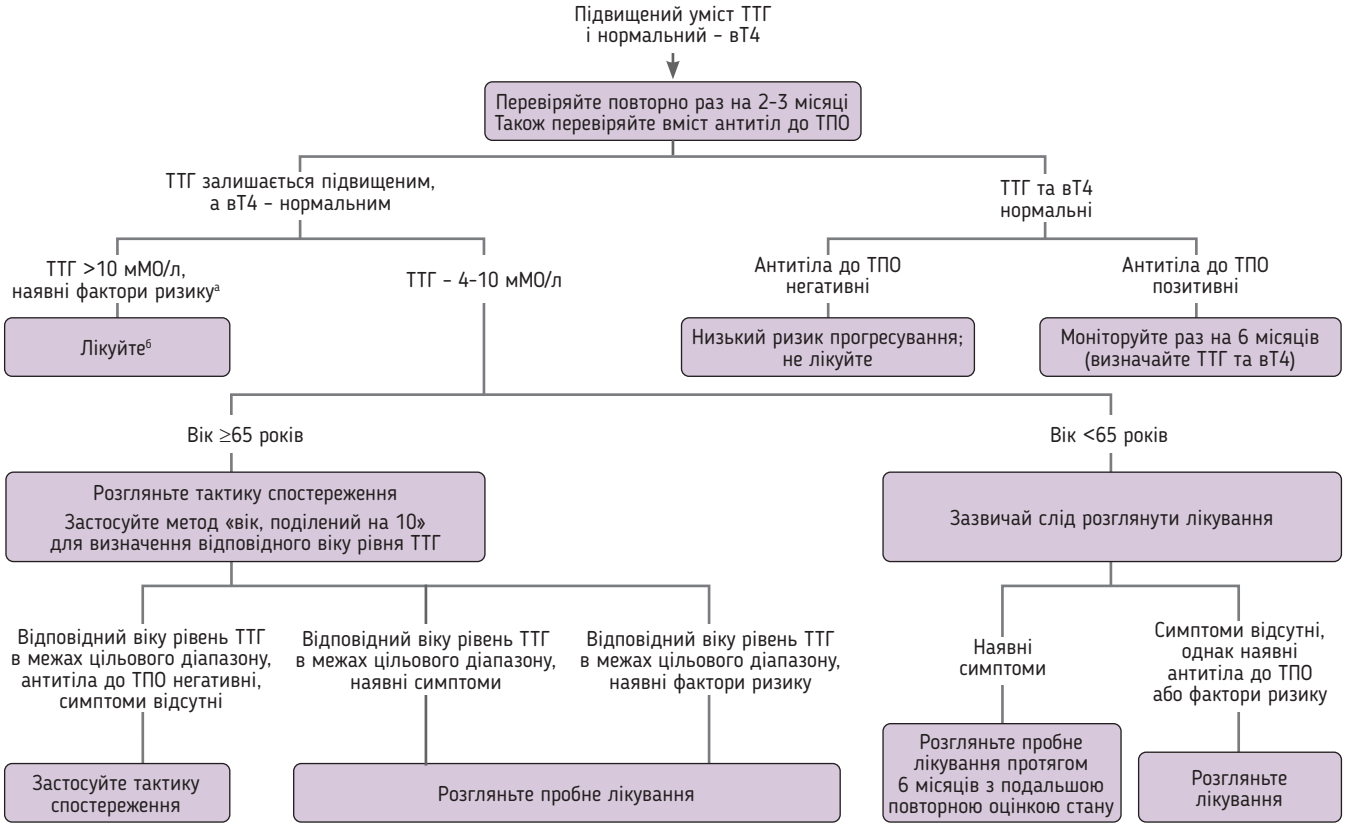


Рис. Прийняття рішень у разі субклінічного гіпоТ

Примітки. [а] Фактори ризику: наявність антитіл до ТПО, зоб, атеросклеротичні серцево-судинні хвороби, серцева недостатність або асоційовані фактори ризику цих хвороб. [б] Препаратом вибору є пероральний левотироксин. Для пацієнтів із серцево-судинними хворобами слід застосовувати 1,5 мкг/кг/добу, для осіб похилого віку із серцево-судинними хворобами – 25-50 мкг/добу. Підвищуйте дозу на 12,5-25 мкг/добу раз на 2-3 тижні. Цільовий діапазон ТТГ становить 0,4-2,5 мМО/л.

консенсусній заяві 2019 р. запропонувало новий підхід – використовувати формулу «вік пацієнта, поділений на 10», щоб визначити верхню межу норми для ТТГ у пацієнтів віком >60 років. Цей підхід ураховує природні вікові зміни рівня ТТГ. Наприклад, для 80-річного пацієнта верхня межа норми ТТГ становитиме 8 мМО/л, що істотно відрізняється від стандартного порогу.

Нещодавно було також запропоновано інноваційний підхід до персоналізації референтних інтервалів ТТГ на підставі аналізу генетичних варіантів. Цей метод відображає те, що навіть при однаковому рівні вТ4 у різних людей рівні ТТГ можуть істотно відрізнятися.

Тяжкий субклінічний гіпоТ у літніх осіб рекомендовано лікувати із застосуванням левотироксину, натомість у разі легкого субклінічного гіпоТ рішення щодо початку лікування має прийматися індивідуально, зважаючи на вираженість симптомів, ступінь старечої астенії пацієнта, наявність серцево-судинних факторів ризику й особисті вподобання. Якщо лікування є доцільним, слід дотримуватися чинних професійних клінічних настанов. Як альтернатива за легкого перебігу хвороби можливе динамічне спостереження без призначення терапії з повторною лабораторною оцінкою що 3-6 місяців і початком лікування в разі підвищення ТТГ >10 мМО/л.

Узагальнений підхід представлено на рисунку. У складних випадках рекомендовано приймати рішення багатодисциплінарною командою, що включає ендокринолога та геріатра.

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Субклінічний гіпоТ є поширеним серед людей літнього віку, і найближчими десятиліттями його частота зростатиме. Ведення цього стану потребує індивідуалізованого підходу з огляду на потенційну користь і ризики, адже наявні на сьогодні докази не демонструють чіткої різниці в наслідках між лікуванням і спостереженням у разі легкого субклінічного гіпоТ. Використання вікових референтних меж ТТГ, врахування індивідуальних особливостей пацієнта й тактика спостереження при легких формах можуть бути доцільнішими, ніж універсальна стратегія призначення терапії.

Література

Xu R., Abate N., Ram N., Little K. Most elderly patients with subclinical hypothyroidism do not need to be treated. Cleve. Clin. J. Med. 2025; 92 (4): 221-231. doi: 10.3949/ccjm.92a.24098.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ПОВ'ЯЗАНЕ З НИМ КОГНІТИВНЕ ПОРУШЕННЯ: МЕХАНІЗМИ, СИМПТОМИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала Олена Харченко

Цукровий діабет (ЦД), хронічне метаболічне захворювання, що характеризується порушенням гомеостазу глюкози, є однією з основних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Хоча традиційні ускладнення ЦД, як-от ретинопатія, нефропатія й серцево-судинні хвороби, були детально вивчені, дедалі більше уваги приділяється впливу ЦД на когнітивну функцію та здоров'я мозку.

Когнітивне порушення, що визначається як зниження в одній чи кількох когнітивних сферах (увага, пам'ять, виконавчі функції, візуально-просторові здібності, мовлення), нині розглядається як поширене ускладнення ЦД 1-го та 2-го типів. Ступінь цих порушень може варіювати від незначних дефіцитів у певних когнітивних доменах до тяжчих форм, зокрема судинної деменції чи хвороби Альцгеймера. Патофізіологія когнітивної дисфункції при діабеті є багатофакторною й охоплює прямий вплив хронічної гіперглікемії, порушення регуляції інсуліну, судинні патології та, ймовірно, інші механізми.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, ЩО ЛЕЖИТЬ В ОСНОВІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У РАЗІ ЦД

- ***Вплив гіперглікемії на головний мозок***

Хронічна гіперглікемія є одним із ключових чинників розвитку когнітивних порушень у разі ЦД (рис. 1). Вона індукує окислювальний стрес через утворення активних форм кисню, що призводить до пошкодження нейронів і когнітивних порушень. Гіперглікемія також прискорює утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs), які спричиняють нейрозапалення й порушення інсулінового сигналінгу. Крім того, хронічна гіпоглікемія негативно впливає на церебральний кровотік і цілісність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що може призвести до ендотеліальної дисфункції, зменшення церебральної перфузії та підвищеної проникності ГЕБ, яка дає нейротоксичним речовинам змогу проникати в мозок.

- ***Роль інсулінорезистентності та дисрегуляції***

Інсулін виконує важливі нейромодулювальні функції в головному мозку, впливаючи на виживання нейронів, синаптичну пластичність і когнітивні процеси. У разі ЦД інсулінорезистентність і дисрегуляція порушують інсулінові сигнали в мозку, погіршуючи функціонування нейронів і когніцію, що призводить до зниження поглинання глюкози, підвищення окислювального стресу та порушення синаптичної пластичності. Хронічна гіперглікемія погіршує інсулінорезистентність через окислювальний стрес, запалення та накопичення AGEs. Порушення інсулінового сигналінгу при ЦД як 1-го, так і 2-го типу впливає на систему нейромедіаторів, енергетичний метаболізм у нейронах і нейрогенез.

- ***Судинні чинники та цереброваскулярна патологія***

ЦД є чинником ризику виникнення цереброваскулярних захворювань, що впливають на когнітивну функцію. Інсульт здатен спричиняти осередкове пошкодження нейронів і когнітивні порушення. Хворі на діабет також мають вищі ризики «німого» інфаркту мозку й ураження білої речовини, які можуть порушувати взаємозв'язки в мозку та посилювати когнітивну дисфункцію. Ендотеліальна дисфункція й порушення авторегуляції мозкового кровообігу на тлі ЦД зменшують доставку кисню й поживних речовин до мозку, що призводить до зниження вазореактивності та підвищеної вразливості до ішемічних ушкоджень. Окрім того, атеросклеротичні судинні

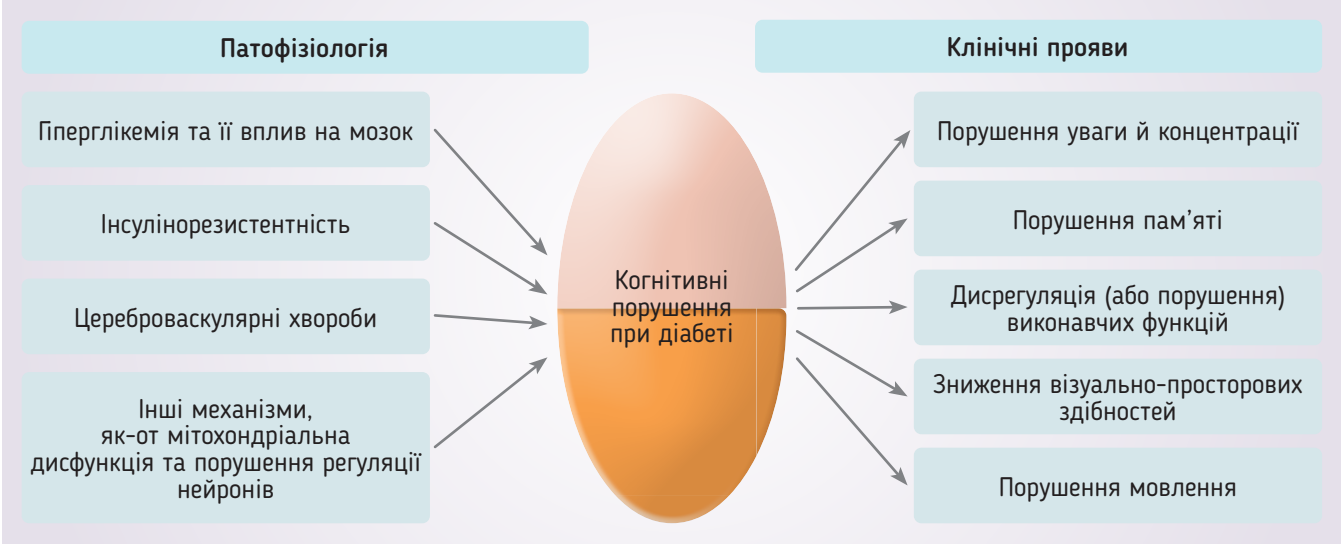


Рис. 1. Патофізіологія та клінічні прояви когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД

ураження зумовлюють церебральну гіпоперфузію та мікросудинні ішемічні ушкодження, що посилюють когнітивний спад.

- ***Інші можливі механізми***

Крім згаданих вище, в розвитку когнітивних порушень у разі ЦД можуть брати участь й інші механізми, як-от дисрегуляція нейромедіаторних систем, мітохондріальна дисфункція, порушення нейрогенезу та синаптичної пластичності, епігенетичні модифікації, а також супутні хвороби, оскільки ЦД часто поєднується з депресією, ожирінням, порушеннями сну й іншими станами, що можуть додатково посилювати когнітивні дефіцити спільними або адитивними механізмами.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

- ***Порушення уваги та концентрації***

Порушення уваги та концентрації – одна з найчастіших когнітивних проблем у хворих на ЦД. Вони можуть проявлятися як ускладнене підтримання сфокусованої уваги, підвищене відволікання й уповільнення оброблення інформації. Деякі дослідження показують порушення в компонентах розділеної та селективної уваги, що має значення для складних видів діяльності, які потребують одночасної роботи з декількома завданнями.

- ***Порушення пам'яті***

Порушення пам'яті є важливим аспектом когнітивної дисфункції при ЦД й охоплюють як короткотривалу (оперативну), так і довготривалу пам'ять. Проблеми з короткотривалою пам'яттю можуть виявлятися у складнощах запам'ятовування інструкцій, імен, виконання багатокрокових завдань. Порушення довготривалої пам'яті здатні ускладнювати відтворення минулих подій, набутих знань чи навичок, що безпосередньо впливає на рівень незалежності пацієнта. Деякі дослідження вказують на те, що різні типи пам'яті (епізодична, семантична) можуть бути порушені неоднаково; зокрема, в осіб із ЦД частіше страждає епізодична пам'ять.

- ***Дисфункція виконавчих функцій***

Виконавчі функції, до яких належать процеси вищого порядку, часто порушуються при ЦД. Це виявляється у складнощах із плануванням, організацією, когнітивною гнучкістю, ухваленням рішень, судженням, гальмуванням і самоконтролем. Часто спостерігаються порушення в прийнятті рішень, оцінюванні ризиків і прогнозуванні наслідків дій. Порушення виконавчих функцій істотно ускладнює виконання складних завдань, вирішення проблем і вміння діяти цілеспрямовано, що може впливати на самоконтроль діабету, обов'язки та повсякденну активність.

- ***Зниження візуально-просторових здібностей***

У хворих на ЦД можуть спостерігатися візуально-просторові порушення, що впливають на сприйняття, оброблення й маніпулювання візуальною та просторовою інформацією. Такі порушення виявляються як утруднення у візуальному сприйнятті (розпізнавання об'єктів), просторовій дезорієнтації (проблеми з навігацією, розуміння просторових відношень), конструктивна апраксія (тяжкість у копіюванні геометричних фігур або складанні конструкцій за зоровою підказкою). Такі порушення можуть ускладнювати виконання щоденних завдань, як-от керування автомобілем, читання мап,

інтерпретація діаграм і діяльність, що потребує візуально-моторної координації.

- ***Мовленнєві порушення***

Мовленнєві порушення також відіграють важливу роль у хворих на ЦД. Вони можуть виявлятися у формі утруднень пошуку слів, порушень розуміння й порушень плинності мовлення. Такі дефіцити можуть впливати на ефективну комунікацію, розуміння складної інформації, самовираження, а отже, й на соціальну взаємодію, навчальну та професійну діяльність і загалом на якість життя.

ДІАГНОСТИКА, ОЦІНЮВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

- ***Підходи до оцінювання когнітивної функції***

Скринінгові тести для виявлення когнітивних порушень відіграють ключову роль у визначенні потреби в поглибленому обстеженні. Ці інструменти допомагають медикам завчасно виявити можливі проблеми та прийняти відповідні рішення. Серед найпоширеніших скринінгових тестів, що застосовуються при ЦД, – Монреальська шкала когнітивного оцінювання (MoCA), Коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE), Когнітивна підшкала шкали оцінювання хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog), а також Psychometrics and Cognitive Impairment Screening in Diabetes (рис. 2). Важливо пам'ятати, що скринінгові тести не є діагностичними інструментами. Якщо результати скринінгу вказують на можливі порушення, потрібне поглиблене нейропсихологічне тестування, така оцінка дає змогу розробити індивідуальні підходи до лікування та відстежувати динаміку когнітивного стану.

Методи нейровізуалізації, зокрема магнітно-резонансна (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ), дають змогу визначати як структурні, так і функціональні зміни мозку, пов'язані з когнітивними порушеннями. За їх допомогою виявляють макроструктурні зміни (атрофія, ураження білої речовини, інфаркт й інші патології), що можуть призводити до когнітивних дефіцитів. Функціональні методи (функціональна МРТ, позитронно-емісійна томографія, однофотонна емісійна КТ) дають інформацію про метаболізм й активність у різних ділянках мозку, висвітлюючи зміни в нейронних мережах, які пов'язані з когнітивною дисфункцією. Крім того, дифузійно-тензорна візуалізація (DTI) допомагає оцінювати цілісність провідних шляхів білої речовини, що відіграють важливу роль у міжнейронній комунікації.

При оцінюванні когнітивних порушень у хворих на ЦД важливо виключати інші можливі причини чи коморбідні стани. Зокрема, диференціювати можливі судинні когнітивні порушення, спричинені цереброваскулярною патологією, інсультом чи ураженням білої речовини внаслідок нейродегенеративних розладів (хвороба Альцгеймера, деменція з тільцями Леві), перевіряти вплив медикаментів з потенційними когнітивними побічними ефектами, а також розглядати метаболічні чинники, як-от гіпоглікемія, гіпотиреоз, дефіцит вітамінів. Такий комплексний підхід дає змогу точніше визначити характер і причини когнітивних порушень і підібрати оптимальне лікування.

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ТА ВЕДЕННЯ

- ***Глікемічний контроль***

Інтенсивний глікемічний контроль завдяки змінам способу життя, пероральним гіпоглікемічним

Рис. 2. Методи оцінювання та діагностики когнітивних порушень у хворих на ЦД, а також стратегії лікування

препаратам та/або інсулінотерапії може поліпшити когнітивні функції й уповільнити темпи їх зниження (табл.). У дослідженнях Diabetes Control and Complications Trial і подальшому Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications було виявлено, що інтенсивний контроль глюкози у хворих на ЦД 1-го типу асоціювався з кращими результатами когнітивних тестів. У дослідженні Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes інтенсивне зниження рівня глюкози в крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу супроводжувалося помірними когнітивними перевагами. При цьому важливо пам'ятати про ризик гіпоглікемії, оскільки повторювані епізоди низького рівня цукру в крові також несприятливо впливають на мозок.

- ***Зміни способу життя***

Збалансоване та здорове харчування є невіддільною складовою контролю когнітивного спаду при ЦД. Раціони, багаті на фрукти, овочі, цільнозернові продукти, пісний білок і корисні жири, асоційовані з кращим когнітивним профілем і нижчим ризиком когнітивного спаду. Середземноморська дієта, що передбачає високий уміст рослинної їжі, оливкової олії та риби, демонструє потенціал у захисті здоров'я мозку. Деякі компоненти, наприклад ω_3-жирні кислоти, також можуть поліпшувати когнітивні функції.

Регулярна фізична активність асоціюється з кращими когнітивними показниками та нижчим ризиком когнітивного спаду у хворих на ЦД. Вправи покращують контроль глікемії та чутливість до інсуліну, зменшують запалення, підвищують мозковий кровотік і стимулюють нейрогенез і пластичність мозку. Аеробні тренування довели свою ефективність щодо поліпшення виконавчих функцій, пам'яті та швидкості оброблення інформації. При розробленні програми тренувань слід ураховувати індивідуальні особливості пацієнта: вік, коморбідні стани, фізичні обмеження тощо.

- ***Когнітивні тренування***

Програми когнітивних тренувань, що складаються зі структурованих вправ для поліпшення конкретних когнітивних сфер, доступні у форматі комп'ютерних платформ, мобільних застосунків або особистих занять. Останні дослідження свідчать про позитивний ефект таких утручань у хворих із ЦД та когнітивною дисфункцією, особливо якщо вони поєднані з корекцією способу життя й фармакотерапією.

- ***Фармакологічні втручання***

На сьогодні не існує спеціальних лікарських засобів, схвалених Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування когнітивних порушень, зумовлених ЦД, проте можна говорити про низку перспективних препаратів. Інгібітори холінестерази, які застосовуються при хворобі Альцгеймера, продемонстрували чимало переваг у пацієнтів із ЦД та легкими когнітивними порушеннями. Деякі цукрознижувальні засоби, зокрема метформін й агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, виявили потенційну нейрозахисну дію, але потребують додаткових досліджень. Серед антиоксидантів і нейрозахисних сполук досліджують ресвератрол, куркумін і ω_3-жирні кислоти. Інші препарати, які впливають на специфічні механізми когнітивних порушень (інсулінорезистентність, запалення, судинні чинники), також перебувають на стадії вивчення.

- ***Мультидисциплінарний підхід***

Оскільки когнітивні порушення при ЦД мають багатофакторну природу, ефективне лікування потребує командної, комплексної взаємодії різних спеціалістів: ендокринологів і терапевтів (контроль глікемії та ускладнень), неврологів і нейропсихологів (оцінювання й корекція когнітивних порушень), дієтологів і фахівців з фізичної реабілітації

ТАБЛИЦЯ. Підсумок стратегій лікування когнітивних порушень у хворих на діабет

Стратегія лікування	Опис
Глікемічний контроль	Оптимізація рівня глюкози крові через зміни способу життя, пероральні цукрознижувальні засоби та/або інсулін
Зміни способу життя	*Харчування:* раціон, багатий на фрукти, овочі, цільнозернові продукти, пісний білок і корисні жири; середземноморська дієта. *Фізична активність:* регулярні аеробні та силові вправи. *Практики «тіло – розум»:* тай-чи, йога тощо
Когнітивні тренування	Структуровані вправи (через комп'ютерні платформи чи мобільні застосунки) для поліпшення певних когнітивних доменів
Фармакологічні втручання	*Інгібітори холінестерази* (донепезил, ривастигмін) для покращення пам'яті й уваги. *Протидіабетичні препарати* (метформін, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1) з потенційною нейрозахисною дією. *Антиоксиданти* (ресвератрол, куркумін, ω_3-жирні кислоти) – потребують подальших досліджень
Мультидисциплінарний підхід	Командна робота ендокринологів, неврологів, дієтологів, психологів, фізіотерапевтів й інших фахівців
Раннє виявлення та втручання	Регулярний когнітивний скринінг і динамічне спостереження в межах рутинної діабетичної допомоги

(розроблення індивідуальних планів харчування та тренувань). Такий мультидисциплінарний підхід дає змогу контролювати когнітивні зміни, своєчасно корегувати лікування й надавати повноцінну підтримку пацієнтам і їхнім родинам.

ПРОФІЛАКТИКА Й ПЕРСПЕКТИВИ

- ***Значення раннього виявлення та втручання***

Раннє виявлення та своєчасні втручання є вирішальними чинниками в запобіганні чи уповільненні когнітивних порушень у хворих на ЦД. Нерідко когнітивний дефіцит розвивається поступово та приховано, тому скринінг має велике значення. Вчасне виявлення дає змогу розпочати адекватне лікування, що може загальмувати або навіть частково відновити когнітивні функції, сприяти збереженню самостійності й покращенню якості життя.

- ***Потенційні нейрозахисні стратегії***

Хоча лікування когнітивних порушень у разі ЦД здебільшого зосереджене на модифікації чинників ризику й симптоматичній терапії, великий інтерес викликають нейрозахисні підходи, деякі з яких наразі перебувають на стадії активних досліджень.

- *Покращення інсулінорезистентності й інсулінового сигналінгу.* У цьому напрямі досліджуються нові сенсибілізатори інсуліну, речовини, що поліпшують транспортування інсуліну через ГЕБ, та інтраназальні форми інсуліну, які дають змогу доставляти гормон безпосередньо до центральної нервової системи.
- *Протизапальні й антиоксидантні підходи*, де можуть бути корисними сполуки з яскраво вираженими протизапальними й антиоксидантними властивостями.
- *Модуляція епігенетичних механізмів*. Сучасні дані свідчать, що епігенетичні зрушення, як-от метилювання ДНК, модифікації гістонів здатні впливати на експресію генів, залучених у процеси нейропластичності та виживання нейронів, тому речовини, здатні регулювати епігенетичні механізми, можуть стати перспективними нейрозахисними засобами.
- Тривають дослідження щодо застосування *стовбурових клітин і підходів регенеративної медицини* з метою поліпшення нейрогенезу, відновлення пошкоджених нейронних зв'язків і поліпшення когнітивних функцій.

Хоча багато з вищеперелічених нейрозахисних стратегій перебувають на стадії доклінічних випробувань або обмежених клінічних досліджень, їхній подальший розвиток і глибоке вивчення можуть відкрити шлях до нових, ефективніших методів боротьби з когнітивними порушеннями при ЦД.

ВИСНОВКИ

Усвідомлення того, що когнітивні порушення є суттєвим ускладненням ЦД, має велике практичне значення. Регулярні скринінги та моніторинг когнітивного статусу варто інтегрувати до рутинної практики ведення пацієнтів із ЦД, з особливим акцентом на групи підвищеного ризику. Раннє виявлення дає змогу своєчасно впроваджувати відповідні заходи й гальмувати або пом'якшувати перебіг когнітивних порушень. Медичним працівникам слід застосовувати комплексний підхід: не лише регулювати рівень глюкози та супутні стани, а й брати до уваги психологічні й соціальні чинники. Міждисциплінарні команди, що включають фахівців різного профілю, допомагають розробляти персоналізовані стратегії реабілітації та підтримки. Когнітивна реабілітація та тренувальні програми можуть слугувати доповненням до традиційних фармакологічних і немедикаментозних методів впливу.

Література

Yu X., He H., Wen J., Xu X., Ruan Z., Hu R., Wang F., Ju H. Diabetes-related cognitive impairment: mechanisms, symptoms, and treatments. Open Med. (Wars.). 2025 Jan 13; 20 (1): 20241091. doi: 10.1515/med-2024-1091. PMID: 39822993. PMCID: PMC11737369.

ВИКОРИСТАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В ПАЦІЄНТІВ З ІНВАЛІДНІСТЮ ЧЕРЕЗ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Мікро- та макросудинні ускладнення цукрового діабету (ЦД) займають одне з провідних місць серед захворювань у різних країнах світу [4]. Вони є причиною підвищеної смертності (головним чином серцево-судинної) та тяжкої інвалідності, яка загрожує якості життя, включно зі сліпотою, обмеженням рухів через кульгавість і діабетичну стопу, а також нирковою недостатністю, що потребує діалізу. Сулодексид є глікозаміногліканом, який може бути корисний для профілактики та лікування ЦД, включно з ускладненнями з боку нирок, очей і периферичних судин.

ПРОТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ: НЕЗАДОВОЛЕНІ КЛІНІЧНІ ПОТРЕБИ

Суворий контроль глікемії й артеріального тиску, зокрема за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), а також посилене багатофакторне лікування вважаються першим кроком до зниження ризику ускладнень ЦД, як-от інсульт [5], захворювання периферичних артерій (ЗПА) [6], ретинопатія [7] та нефропатія [8].

Терапевтичний арсенал для лікування ЦД було значно збагачено завдяки появі агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібіторів дипептидилпептидази-4 й інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).

Зазначені нові препарати було розроблено переважно для покращення контролю глікемії при ЦД, але для деяких з них, зокрема для арГПП-1 та іНЗКТГ-2, клінічний вплив на смертність від серцево-судинних захворювань і діабетичну нефропатію виходить далеко за межі їхнього впливу на метаболічний контроль. Водночас невідомо, як ці нові препарати впливають на діабетичну ретинопатію, ЗПА та діабетичну стопу, особливо враховуючи занепокоєння щодо ризику погіршення перебігу ЗПА через іНЗКТГ-2 канагліфлозин [9]. Отже, досі існує потреба в лікарських засобах, які ефективні для запобігання й лікування діабетичних захворювань та їхніх ускладнень.

Сулодексид – перспективний препарат для профілактики та лікування діабетичних ускладнень і загальної діабетичної інвалідності

Від моменту представлення гіпотези Стено щодо патогенезу діабетичних ускладнень [10] ендотеліальний глікокалікс вважають ключовим гравцем у перебігу ЦД та його комплікацій [11]. Отже, захисна дія сулодексиду, яку він чинить на глікокалікс [12-17], обґрунтовує доцільність застосування препарату для запобігання деградації ендотеліального глікокаліксу або для його відновлення при діабеті.

Сулодексид є глікозаміногліканом, який складається з двох фракцій: фракції швидкого гепарину (80%), що має спорідненість до антитромбіну III, та фракції дерматансульфату (20%), спорідненого до кофактора гепарину II [18].

Експериментальні дослідження продемонстрували сприятливий ефект сулодексиду в щурів із ЦД не тільки з приводу зменшення альбумінурії [19, 20], а й щодо захисту морфології та функції ендотелію [21-23]. Останнє може бути пов'язано із захисною та регенерувальною діями сулодексиду на глікокалікс як в експериментальних [24-27], так і в клінічних дослідженнях [28]. Установлено, що сулодексид чинить протизапальну [29-31], антипротеолітичну [32, 33] й антиоксидантну дії [25, 34, 35], включно з впливом на метаболічний і неметаболічний стрес [36]. Інгібування гепаранази [37, 38], імовірно, сприяє захисту ендотелію, а також зменшенню сигналізації, яка пов'язана з кінцевими продуктами глікації [39], запобіганню прогресуванню жорсткості судинної стінки [40], пригніченню синтезу фактора росту ендотелію судин [41] і сприятливому впливу на ендотеліальний оксид азоту [42, 43].

Сулодексид не впливає на метаболізм глюкози та глікемічний контроль; незважаючи на це, велике дослідження, проведене до того, як набули

чинності поточні рекомендації щодо лікування інфаркту міокарда, котре охоплювало 10% пацієнтів з діабетом, повідомило про зниження ризику повторного інфаркту та смертності від серцево-судинних захворювань на тлі тривалого застосування сулодексиду [44].

Отже, сулодексид може бути одним із препаратів, ефективних у профілактиці та лікуванні діабетичних ускладнень, а також загальної діабетичної інвалідності.

У систематичному огляді та метааналізі було узагальнено доступну інформацію про вплив сулодексиду в пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу щодо профілактики й лікування ускладнень, які вражають очі (діабетична ретинопатія), периферичний кровообіг (ішемія нижніх кінцівок з виразками або без них; кульгавість) і нирки (мікро- та макроальбумінурія). Загалом було проаналізовано 45 досліджень, у тому числі 25 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), із загальною кількістю 2817 пацієнтів, які отримували сулодексид. Серед них 63% були чоловіками, середній вік становив 56,8 року, 85% страждали на ЦД 2-го типу. РКД включали 2074 пацієнтів, які отримували сулодексид (66% чоловіків, середній вік – 58,8 року, 91% пацієнтів із ЦД 2-го типу) [45].

ДІАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТІЯ

Дослідження, проведені відповідно до належного плану та на досить великій вибірці уражених очей, повідомили про значне зменшення вираженості макулярних твердих ексудатів у пацієнтів з легкою та помірною непроліферативною діабетичною ретинопатією протягом 1 року лікування сулодексидом порівняно з контрольною групою. Також спостерігався регрес супутнього набряку макули.

Пацієнти, які отримували лікування сулодексидом, мали відношення шансів щодо покращення стану у 2,79 раза більше (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,16-6,74) порівняно з контрольною групою (p=0,023) [64].

Загалом отримано достатньо доказів, щоби вважати, що терапія сулодексидом протягом 4-12 місяців сприяє зменшенню мікросудинних аномалій сітківки, твердих ексудатів і крововиливів за непроліферативної діабетичної ретинопатії.

ПЕРИФЕРИЧНІ СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ

ЗПА є тяжким довгостроковим ускладненням діабету, що призводить до інвалідності, основною причиною болю при фізичному навантаженні, хронічного болю, обмеження ходьби, ампутації кінцівок і гангрени [130].

Кінцевими точками, які спостерігалися у відповідних дослідженнях, були дистанція ходьби без болю та максимальна дистанція ходьби. Лікування передбачало внутрішньом'язові ін'єкції щодня по 600 ЛО (ліпопротеїнліпазних одиниць) сулодексиду протягом 2-3 тижнів з подальшим пероральним лікуванням у дозі 250 або 500 ЛО сулодексиду двічі на день протягом загального періоду спостереження від 3 тижнів до 6 місяців (у середньому 22 тижні) в 119 пацієнтів.

У якісних дослідженнях було отримано достатньо доказів того, що сулодексид збільшує дистанцію безболісної ходьби на 52 м (95% ДІ 49-55 м) і максимальну дистанцію ходьби на 130 м (95% ДІ 127-135 м) у пацієнтів з діабетом і периферичною ангіопатією та кульгавістю (рис. 1, 2).

Сприятливий вплив сулодексиду на ЗПА заслуговує на особливу увагу, оскільки жодне інтервенційне дослідження з «традиційними» та новими протидіабетичними препаратами досі не торкалося цього стану. Навпаки, висловлюються занепокоєння з приводу безпеки іНЗКТГ-2 щодо периферичної ангіопатії [9].

Дослідження	Експериментальна група: Усього	Середнє	Стандартне відхилення	Контроль: Усього	Середнє	Стандартне відхилення	Середня різниця (СР)	СР	95% ДІ	Вага
Coccheri, 2002	36	83,2	98,5	34	31,2	41,2		52,0	(17,0; 87,0)	0,7%
Moldovan, 2011	30	82,4	7,2	30	30,2	4,5		52,2	(49,2; 55,2)	99,3%
Модель фіксованого ефекту	**66**			**64**						
Гетерогенність	I^2=0%, τ^2=0, χ^2_1=0,00 (p=0,99)							**52,2**	**(49,2; 55,2)**	**100,0%**
Тест на загальний ефект	z=33,80 (p<0,01)									

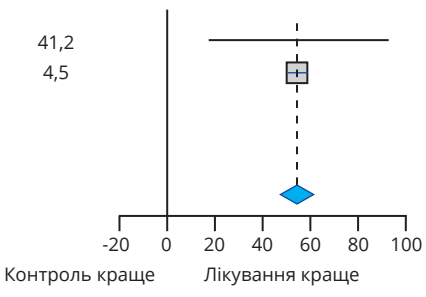


Рис. 1. Сулодексид у порівнянні з контрольною групою при діабетичному ЗПА: середнє збільшення відстані безболісної ходьби

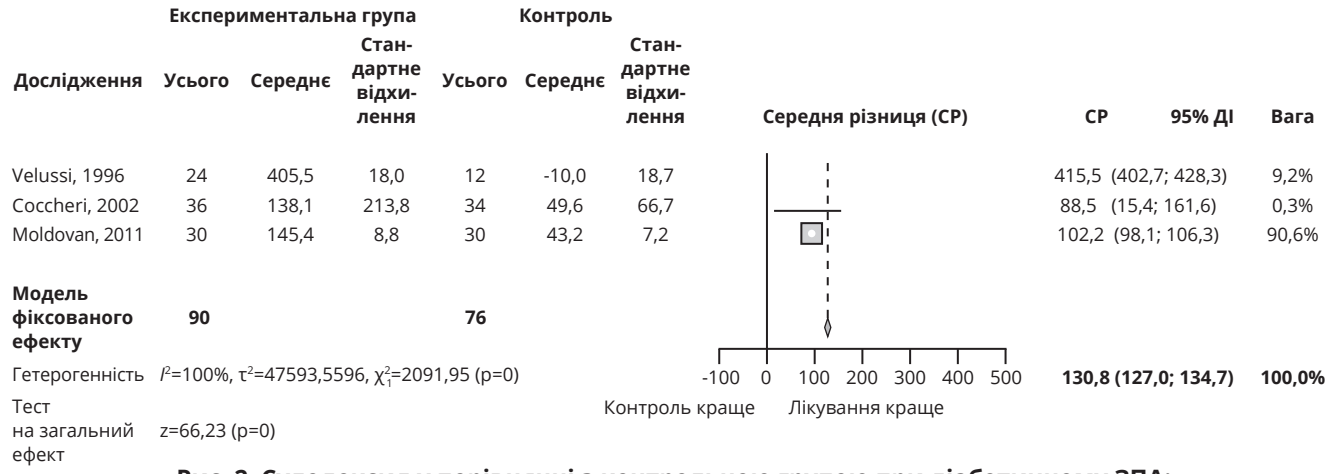


Рис. 2. Сулодексид у порівнянні з контрольною групою при діабетичному ЗПА: середнє збільшення максимальної дистанції ходьби

ЦД І ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ

Кінцевими точками, які спостерігалися в трьох відповідних дослідженнях, були частка загоєних виразок і час до повної повторної епітелізації. Два з цих досліджень були спрямовані на пацієнтів із хронічною венозною хворобою класу С6 за CEAP (хронічні венозні виразки ніг) і ЦД 2-го типу.

Лікування проводилося з початковим періодом тривалістю 3 тижні з однією внутрішньом'язовою ін'єкцією 600 ЛО сулодексиду щодня, після чого протягом 4-7 тижнів перорально вводили 250-500 ЛО сулодексиду двічі на день протягом загального періоду спостереження 7,5 тижнів у 69 пацієнтів. Контрольна група включала 6 пацієнтів, які отримували плацебо згідно з подвійно сліпим дизайном, і 57 пацієнтів, які отримували стандартне лікування.

Загоювання трофічних виразок у пацієнтів, які отримували сулодексид, відбувалося в середньому на 27 днів раніше (95% ДІ 23-31; p<0,01), ніж в учасників контрольної групи (рис. 3).

Щодо частки загоєння виразки протягом 2 місяців лікування, то пацієнти, які отримували сулодексид, мали ймовірність покращення стану в 1,8 раза (95% ДІ 1,4-2,4) більшу, ніж суб'єкти в контрольній групі (p<0,01; рис. 4).

ОЗНАКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Дослідження діабетичної нефропатії були численними, але різнорідними та різної якості. Лікування було урізноманітнено шляхом уведення (лише внутрішньом'язове; внутрішньом'язове/внутрішньовенне введення з подальшим пероральним лікуванням; лише пероральне лікування); за дозою (від 600 до 2000 ЛО сулодексиду); за тривалістю (від 3 тижнів до 12 місяців) [93, 103].

Контрольованим результатом була швидкість виведення альбуміну. Загалом можна було спостерігати значний ефект лікування щодо зниження екскреції альбуміну із сечею. Порівняно з контрольною групою сулодексид знижував швидкість екскреції альбуміну із сечею на стандартизований розмір -1,28 (95% ДІ від -1,67 до -0,90).

Аналіз досліджень щодо впливу сулодексиду на лікування діабетичної нефропатії, котра контролюється як екскреція альбуміну із сечею, виявив, що сулодексид значно зменшує альбумінурію порівняно з контрольною групою.

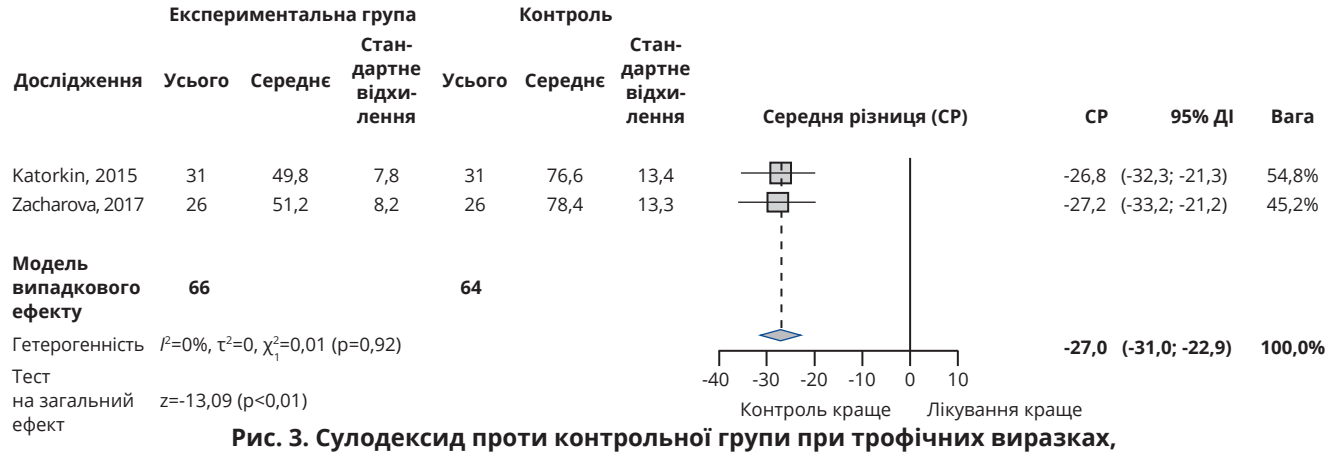


Рис. 3. Сулодексид проти контрольної групи при трофічних виразках, асоційованих із ЦД: час до загоєння

ВЕССЕЛ® ДУЕ Ф

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

- **Ендотеліопротектор з протизапальною та антитромботичною дією[1]**
- **Патогенетичне лікування судинних ускладнень цукрового діабету[2]**

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ[3]

Показання

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

Побічні реакції. Поширені: запаморочення, біль у верхній частині черевної порожнини, діарея, нудота, шкірне висипання. Непоширені: головний біль, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, диспепсія, метеоризм, блювання, екзема, еритема, кропив'янка. Рідкісні: втрата свідомості, шлункова кровотеча, периферичний набряк.
Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, гепарину та гепариноподібних речовин, або до будь-яких інших компонентів препарату. Геморагічний діатез та захворювання, що супроводжуються зниженням згортання крові.
Склад. Діюча речовина: сулодексид; 1 капсула містить 250 ЛО (ліпопротеїнліпазних одиниць) сулодексиду; 1 ампула (2 мл розчину) містить 600 ЛО сулодексиду
Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Сулодексид. Код АТС B01A B11.
Фармакологічні властивості. Сулодексиду притаманна антитромботична, антикоагуляційна, профібринолітична та ангіопротекторна дія. Антикоагуляційна дія сулодексиду зумовлена його спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антитромботична дія сулодексиду опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу та секреції простацикліну (PGI2) та зменшенням рівня фібриногену у плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітору. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структурної та функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією щільності негативного заряду базальних мембран судин. **Відпускається за рецептом. Виробник:** Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A., Каталент Італія С.п.А./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.
Реєстраційне посвідчення: UA/8123/01-02/01 від 2.01.2019

1. Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1):31-38. DOI: (10.1111/jth.14324).
2. V. MASOLA et al., Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int. Angiology 2014 Jun; 33(3):243-54.
3. Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

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

м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1
+38(044) 359-01-09
office@sona-pharmexim.com
www.sona-pharmexim.com.ua

СОНА ФАРМЕКСІМ

ALFASIGMA

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

Інформацію з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел. +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com Скарги на якість медичного виробу просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09, або за адресою електронної пошти: office@sona-pharmexim.com

Дослідження	Експериментальна група: Випадки	Експериментальна група: Усього	Контроль: Випадки	Контроль: Усього	Коефіцієнт ризику (КР)	КР	95% ДІ
Katorkin, 2015	27	31	15	31		1,80	(1,22; 2,65)
Zacharova, 2017	22	26	12	26		1,83	(1,17; 2,86)
Модель випадкового ефекту	**49**	**57**	**27**	**57**		**1,81**	**(1,35; 2,43)**
Гетерогенність	I^2=0%, τ^2=0, χ^2_1=0,00 (p=0,95)						
Тест на загальний ефект	z=3,99 (p<0,01)						

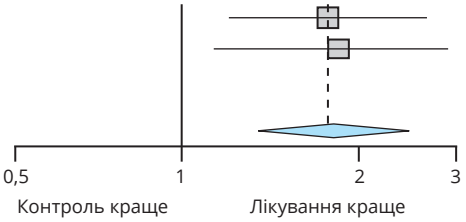


Рис. 4. Сулодексид проти контрольної групи при трофічних виразках, асоційованих із ЦД: частка загоєння виразки за 2 місяці лікування

Слід зазначити, що було зафіксовано сприятливий ефект на тлі застосування сулодексиду також при інших формах нефропатії (хронічний гломерулонефрит [128] і профілактика транзиторної нефропатії за допомогою контрастних речовин [129]).

Ефект лікування за типом діабету, схемою введення та супутнім застосуванням лікарських засобів

Метааналіз, розподілений за типом діабету, підтвердив неоднорідність популяцій, планів, графіків лікування й умов, продемонструвавши значну неоднорідність у загальному аналізі та в кожній із двох підгруп (ЦД 1-го та 2-го типів). Однак ефект сулодексиду був статистично значущим у підгрупах пацієнтів як із ЦД 1-го типу (p<0,01), так і з ЦД 2-го типу (p<0,01), а також у загальному аналізі (p<0,01).

Загалом ефект сулодексиду був достовірно більшим, аніж у контрольній групі, при ЦД 1-го та 2-го типів; у разі мікро- й макроальбумінурії; з або без одночасного застосування іАПФ/БРА та незалежно від дози препарату, шляху введення та тривалості лікування.

Одне з питань, яке періодично порушувалося щодо лікування сулодексидом, стосувалося найдоцільнішої схеми лікування. Схеми, перевірені в дослідженнях, залучених до аналізу, передбачали різні шляхи введення (лише парентеральне; парентеральне з подальшим пероральним прийманням; лише пероральне приймання), різні дози (від 600 ЛО сулодексиду щодня парентерально до 4000 ЛО сулодексиду щодня перорально) та різну тривалість лікування (від 3 тижнів до 24 місяців).

Існує достатньо вказівок на те, що парентеральне лікування при досліджуваних станах не має суттєвих переваг перед пероральним лікуванням [73, 86, 105, 131] і що ефект, імовірно, буде більшим за більшої тривалості лікування [90, 93]. Дози менш ніж 1000 ЛО сулодексиду на день, імовірно, будуть менш ефективними [89].

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ

Частоту побічних ефектів можна оцінити приблизно в 5% (95% ДІ 2-8%) із великою гетерогенністю. Гетерогенність здебільшого була спричинена відмінностями між РКД й іншими дослідженнями.

Натомість у порівняльних дослідженнях не було жодних доказів різної частоти побічних ефектів між групою сулодексиду та контрольною групою: співвідношення ризиків становило 0,907 (95% ДІ 0,699-1,176; p=0,46).

ВИСНОВКИ

Сулодексид є ефективним засобом для лікування периферичних судинних ускладнень у пацієнтів з діабетом, оскільки він поліпшує здатність ходити та прискорює загоєння виразок нижніх кінцівок.

Також наявні докази сприятливого впливу сулодексиду при непроліферативній діабетичній ретинопатії.

Сулодексид був корисним для лікування пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів і різними ступенями нефропатії, оскільки він зменшував екскрецію альбуміну із сечею. Перспективними напрямами подальших досліджень є вивчення ефекту сулодексиду залежно від ступеня нефропатії та супутнього застосування іАПФ/БРА, а також тривалість ефекту після закінчення лікування.

За матеріалами:

Bignamini A.A., et al. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. Adv. Ther. 2021; 38 (3): 1483-1513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ У РАЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРЯ-КЛІНІЦИСТА

ЧАСТИНА 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПІДВИЩЕНОЇ ЛАМКОСТІ КІСТОК ЗА НАЯВНОСТІ ДІАБЕТУ

Патофізіологія підвищеної ламкості кісток за наявності цукрового діабету (ЦД) охоплює множинні, подекуди протилежні чинники. ЦД 1-го та 2-го типів властиві спільні риси, зокрема гіперглікемія та судинні ускладнення, котрі безпосередньо й опосередковано негативно впливають на мікроархітектуру кісткової тканини. Водночас ключовими відмінностями між цими двома типами діабету виступають рівень ендогенного інсуліну та відносна тривалість дозрівання скелета до початку захворювання (ЦД 1-го типу часто виникає в молодому віці, до досягнення пікової кісткової маси).

Гіперглікемія

Безпосередній вплив гіперглікемії на клітини охоплює пригнічення дозрівання та диференціації остеобластів, що призводить до демінералізації трабекулярної кісткової тканини, а також до передчасного старіння та прискореного апоптозу остеоцитів, що порушує механочутливість і адаптаційні реакції кістки на стрес.

Кінцеві продукти глікування (КПГ)

КПГ, утворені внаслідок хронічної гіперглікемії, пригнічують розвиток, функції та виживання остеобластів, що призводить до зниження утворення й ремоделювання кісткової тканини. Крім того, КПГ порушують мінералізацію кістки, а також змінюють білковий склад і перехресні зв'язки колагену, що погіршує мікроархітектуру кісткової тканини та знижує її здатність витримувати механічне навантаження.

Ожиріння й інсулінорезистентність (ІР)

Ендогенний інсулін стимулює експресію гормону росту в печінці, що, своєю чергою, спричиняє вироблення інсуліноподібного фактора росту-1. У зв'язку з цим дефіцит інсуліну в осіб із ЦД 1-го типу асоціюється зі зниженою стимуляцією остеобластів і недостатнім формуванням кісткової тканини. Натомість гіперінсулінемічні стани (ІР, ранні етапи ЦД 2-го типу, вроджена ліподистрофія) пов'язані з підвищеною кісткоутворювальною активністю, що зумовлює високу або нормальну мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). Механічне навантаження, пов'язане зі збільшенням маси тіла при ожирінні, також асоціюється з підвищеною МЩКТ.

Гормони жирової тканини лептин і адипонектин вважаються анаболічними факторами для кістки, проте адипонектин може набувати катаболічного впливу в процесі старіння та при запальних станах. Вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) є метаболічно активною й характеризується підвищеним рівнем лептину та прозапальних цитокінів, а також зниженим рівнем адипонектину. Дані щодо впливу ВЖТ на скелет є суперечливими: хоча вміст ВЖТ прямо корелює з МЩКТ, цей зв'язок стає оберненим після врахування маси тіла чи індексу маси тіла (ІМТ).

Попри збережену або підвищену МЩКТ і знижену швидкість кісткового ремоделювання, й високий уміст ВЖТ, й ІР асоціюються з порушеною геометрією нижніх ділянок стегнової кістки та зниженням її здатності витримувати навантаження. Отже, неадекватне навантаження на кістку, навіть за умови збереженої МЩКТ, може бути ключовим механізмом розвитку підвищеної ламкості кісток у разі прогресування ЦД 2-го типу.

Судинні ускладнення

У міру прогресування ЦД судинні ускладнення відіграють дедалі більшу роль у патогенезі підвищеної ламкості кісток. Хронічна гіперглікемія та гострі коливання рівня глюкози спричиняють накопичення активних форм кисню й підвищення окисного стресу, що активує механізми ушкодження ДНК і білків. Ці процеси пригнічують диференціацію остеобластів і підвищують апоптоз.

Секреторна функція кісткової тканини

Гормони, які виробляються кістковою тканиною, можуть впливати на гомеостаз глюкози. Наприклад, остеокальцин, який секретується остеобластами під впливом вітаміну D, регулює активність остеобластів та остеокластів, а також мінералізацію кісткової тканини. Виявлено зв'язок між рівнями

остеокальцину та регуляцією обміну глюкози, проте напрямок цього зв'язку залишається нез'ясованим. Зокрема, в серії експериментів на мишах дефіцит остеокальцину асоціювався зі зниженою проліферацією β-клітин підшлункової залози, погіршенням толерантності до глюкози та розвитком ІР. Натомість у літніх чоловіків із ЦД 2-го типу та без нього було виявлено позитивний зв'язок між остеокальцином і чутливістю до інсуліну.

Остеогліцин являє собою протеоглікан, який експресується в кістковій і м'язовій тканинах. Дані щодо його впливу на кістковий метаболізм є суперечливими: в доклінічних дослідженнях продемонстровано як пригнічення, так і стимуляцію остеобластичної активності при надмірній експресії остеогліцину. У дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням, які проходили програми зниження ваги, рівень циркулювального остеогліцину після втручання зростав і позитивно корелював зі зниженням ваги й ІМТ, а також негативно корелював з рівнем глюкози натще. Загалом отримані результати свідчать про те, що остеогліцин сприяє адаптації скелета до змін енергетичного балансу та маси тіла.

ОЦІНЮВАННЯ СТАНУ КІСТОК У РАЗІ ДІАБЕТУ

Оптимальні методи виявлення осіб із ЦД та підвищеним ризиком переломів дотепер залишаються невизначеними. За даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), обидва типи діабету асоціюються зі змінами МЩКТ. В осіб із ЦД 1-го типу МЩКТ є зниженою, ймовірно, через недостатнє накопичення пікової кісткової маси, спричинене гіпоінсулінемією та низьким рівнем інсуліноподібного фактора росту-1. Натомість у разі ЦД 2-го типу МЩКТ збережена чи навіть підвищена, що корелює з більшою масою тіла. Однак за обох типів діабету ризик переломів вищий, аніж можна було б очікувати, виходячи лише з рівня МЩКТ. Імовірно, підвищена ламкість кісток у разі діабету зумовлена не так зниженням МЩКТ, як порушенням мікроархітектури, зокрема збільшенням кортикальної пористості та зниженим кістковим ремоделюванням.

Метод високороздільної периферичної кількісної комп'ютерної томографії (ВР-пККТ) дає змогу *in vivo* оцінювати об'ємну МЩКТ і характеристики трабекулярного й кортикального шарів кісткової тканини в ділянці дистального відділу променевої та великогомілкової кісток. Показано, що ЦД 1-го типу асоціюється з погіршеними трабекулярними параметрами (зниження об'ємної МЩКТ, зменшена кількість і підвищена гетерогенність трабекул) у променевій кістці, але не у великогомілковій, а також зі збереженими кортикальними характеристиками. Натомість ЦД 2-го типу пов'язаний зі збереженими трабекулярними параметрами та збільшеною товщиною кортикального шару, проте водночас і зі зростанням кортикальної пористості.

Метаболізм кісткової тканини найкраще оцінюється за допомогою біопсії клубової кістки з тетрацикліновими мітками, але через інвазивність цей метод застосовується рідко. Неінвазивно оцінити кістковий метаболізм можна за допомогою сироваткових маркерів кісткового обміну (СМКО). Ці маркери, які відображають формування та резорбцію кістки, знижуються при обох типах діабету, проте дослідження дають неоднозначні результати щодо їхнього зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну, ожирінням і мікросудинними ускладненнями.

ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ОЦІНЮВАННЯ КІСТКОВОЇ СТРУКТУРИ ПРИ ДІАБЕТІ

Оскільки застосування ДРА в осіб із ЦД має певні обмеження, досліджуються альтернативні методи: показник якості трабекулярної кісткової тканини (ПЯТКК) та розширений аналіз стану стегнової кістки (РАССК).

ПЯТКК є непрямим показником мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини поперекового відділу хребта, який визначається шляхом аналізу варіацій рівня сірого кольору на зображенні, отриманому при ДРА. Вважається, що ЦД 1-го типу пов'язаний з нижчим ПЯТКК порівняно з особами без діабету, однак у молодих людей (19-50 років) без діабетичних ускладнень відмінностей за цим показником може й не бути. ЦД 2-го типу також асоціюється зі зниженим ПЯТКК, який прямо корелює з підвищеним ІМТ та збільшеною масою жирової тканини. Це свідчить про те, що саме абдомінальне ожиріння, а не ЦД, може виступати основним чинником зниження якості трабекулярної кістки.

РАССК використовує геометрію та структурні параметри стегнової кістки, отримані за допомогою ДРА, для оцінювання її міцності. Параметри РАССК при ЦД 2-го типу, ймовірно, залежать від ІМТ, а не від самого діабету, хоча вміст ВЖТ обернено асоціюється з деякими показниками міцності скелета.

КАЛЬКУЛЯТОРИ РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ

Наявні калькулятори ризику переломів неточно оцінюють ризик у пацієнтів із ЦД. Порівняно із загальною популяцією ані показник МЩКТ, ані інструмент оцінювання ризику переломів FRAX не дають повної картини ризику переломів у разі ЦД 2-го типу. Було встановлено, що ризик переломів

за FRAX для пацієнтів із ЦД 2-го типу еквівалентний показнику їхніх однолітків без діабету, але з нижчим на 0,4-0,6 Т-критерієм.

Корегування вхідних даних FRAX покращує прогнозування переломів у пацієнтів із ЦД 2-го типу, однак усе ще не дає змоги повністю пояснити цей ризик. Застосовуються такі методи корегування: зниження Т-критерію на 0,5; збільшення віку на 10 років; включення ревматоїдного артриту як супутнього захворювання замість ЦД 2-го типу або додавання корекції за ПЯТКК. Для ЦД 1-го типу корекцію можна здійснити, обравши у FRAX опцію «вторинний остеопороз». Нещодавно ЦД 2-го типу був доданий як опція в платну бета-версію FRAXplus, але наразі невідомо, чи дає це змогу краще ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком переломів.

У дослідженні Fremantle Diabetes Study було визначено п'ять клінічних характеристик, які є значущими предикторами 10-річного ризику перелому стегна: літній вік, жіноча стать, низький ІМТ, периферична сенсорна нейропатія та порушена функція нирок. Для оцінювання ризику переломів в інших ділянках скелета, а також у разі ЦД 1-го типу потрібні подальші дослідження.

Доцільним є рутинний рентгенологічний скринінг грудного та поперекового відділів хребта, особливо для пацієнтів з високим ризиком виникнення переломів (як пов'язаним із ЦД, так і за загальними клінічними чинниками ризику).

ОПТИМІЗАЦІЯ КОНТРОЛЮ СТАНУ КІСТОК У РАЗІ ЦД 2-ГО ТИПУ

Унікальний скелетний фенотип у разі ЦД викликає питання щодо оптимального підходу до лікування діабетичної остеопатії (рис. 1). Дотепер не було проведено проспективних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які оцінювали ефективність і безпеку лікування остеопорозу в пацієнтів з діабетом, а *post hoc*-аналізи даних клінічних досліджень обмежуються ЦД 2-го типу через малу кількість учасників із ЦД 1-го типу.

У плацебо-контрольованому дослідженні Fracture Intervention Trial лікування алендронатом забезпечувало подібне підвищення МЩКТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього, а в когортному дослідженні за базою даних рецептів – аналогічне зниження ризику переломів. Три дослідження ризедронату також показали однакове зниження СМКО та покращення МЩКТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього. У метааналізі 15 РКД з використанням антирезорбтивних препаратів бісфосфонати продемонстрували ефективність у підвищенні МЩКТ і зниженні ризику переломів. Важливим аспектом є потенційна користь золедронової кислоти для зниження смертності після перелому шийки стегнової кістки. В осіб із ЦД 2-го типу бісфосфонати слід застосовувати обережно, оскільки ці препарати протипоказані при порушенні функції нирок.

У РКД MORE та RUTH ралоксифен продемонстрував аналогічне зниження ризику переломів у жінок із ЦД 2-го типу та без нього. У дослідженні FREEDOM, присвяченому деносумабу, приріст МЩКТ і зниження ризику переломів хребців у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього були подібними, проте ризик невертебральних переломів у разі лікування деносумабом у пацієнтів із ЦД 2-го типу виявився підвищеним порівняно з плацебо. Ця тенденція спостерігалася лише протягом перших 3 років дослідження й могла бути пов'язана з нижчою, ніж очікувалося, частотою переломів у групі плацебо серед учасників із ЦД. Важливо, що деносумаб є безпечним для пацієнтів з порушенням функції нирок і може мати додаткові переваги при ЦД 2-го типу завдяки покращенню глікемічних показників.

Оскільки ЦД 2-го типу характеризується повільним кістковим ремоделюванням, перевагу можуть мати анаболічні препарати. В обсерваційному дослідженні DANCE терипаратид сприяв значнішому підвищенню МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки, аналогічному підвищенню МЩКТ хребта та всієї стегнової кістки, а також подібному зниженню ризику невертебральних переломів у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з особами без нього. У подальших обсерваційних дослідженнях застосування терипаратиду було пов'язане з вираженішим зниженням частоти всіх переломів у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з особами без діабету.

У дослідженні ACTIVE у пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігалося аналогічне покращення МЩКТ і ПЯТКК при застосуванні абалопаратиду. Доклінічні дослідження свідчать, що терапія терипаратидом, абалопаратидом і ромосозумабом сприяє посиленню утворення кістки, зменшенню кортикальної пористості та покращенню механічних властивостей кісткової тканини в моделі мишей з діабетом. Водночас призначення ромосозумабу пацієнтам із ЦД 2-го типу потребує обережності через підвищений ризик серцево-судинних ускладнень.

ВПЛИВ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Існує потреба й у встановленні впливу протидіабетичних препаратів і засобів для лікування ожиріння на кісткову тканину (рис. 1). З огляду на істотне зростання використання інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

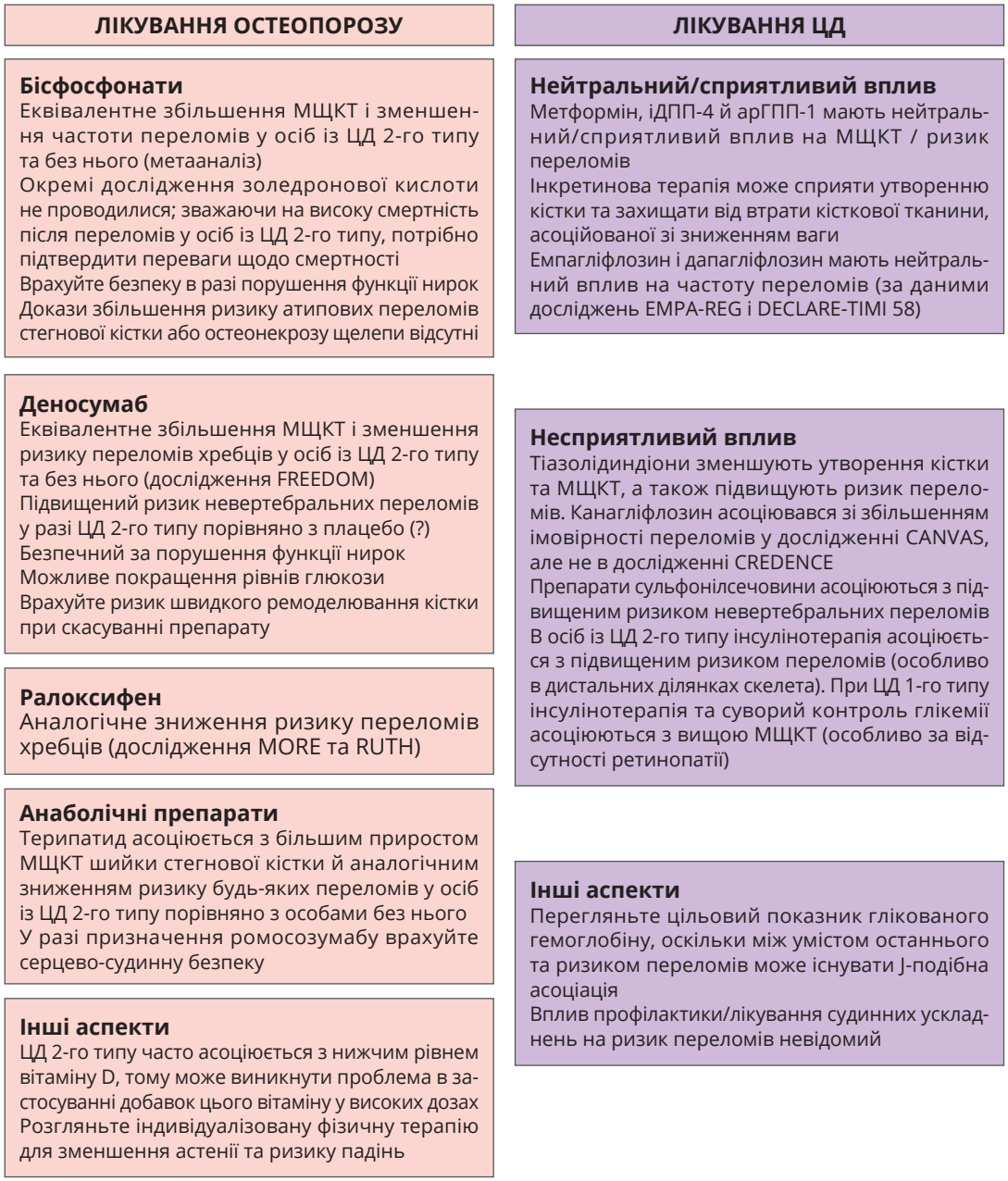


Рис. 1. Фармакотерапевтична протидія підвищеній ламкості кісток у разі ЦД 2-го типу

Примітки. іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

(іНЗКТГ-2) й інкретинових препаратів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього, варто враховувати можливий безпосередній і опосередкований вплив цих ліків на кісткову тканину.

Що стосується ЦД 1-го типу, то одне дослідження показало, що 7-річна інтенсивна інсулінотерапія сприяла підвищенню МЩКТ і зниженню маркерів кісткової резорбції. У дослідженні на моделі ЦД 1-го типу в мишей безперервна інфузія інсуліну зумовила дозозалежне підвищення маркерів кісткоутворення та зниження маркерів резорбції, а також покращення кортикальних і трабекулярних параметрів стегнової кістки та її механічних властивостей, попри збереження гіперглікемії на рівні, значно вищому за нормоглікемічний.

В осіб із ЦД 2-го типу застосування метформіну, інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) має нейтральний або сприятливий вплив на МЩКТ і ризик переломів. Інкретинові препарати (іДПП-4 й арГПП-1) здатні безпосередньо стимулювати кісткоутворення та гальмувати резорбцію кісткової тканини. Показано, що ліраглутид запобігає втраті кісткової маси та сприяє підвищенню рівнів маркерів кісткоутворення після застосування низькокалорійної дієти в жінок з ожирінням без ЦД. Дослідження інкретинової терапії в пацієнтів із ЦД 2-го типу є особливо важливими з огляду на супутній ефект зниження маси тіла та неглікемічні переваги.

Завдяки серцево-судинним і нефрозахисним ефектам дедалі частіше застосовуються іНЗКТГ-2. Однак у дослідженні CANVAS, присвяченому оцінюванню серцево-судинних наслідків терапії канагліфлозином, було зафіксовано підвищений ризик ампутацій нижніх кінцівок і переломів. Водночас подальше дослідження CREDENCE підвищеного ризику переломів не виявило, як і дослідження емпагліфлозину EMPA-REG і дапагліфлозину DECLARE-TIMI 58. Узагальнений аналіз даних також не виявив впливу терапії будь-яким іНЗКТГ-2 на ризик переломів.

Із підвищеним ризиком переломів пов'язані тіазолідиндіони, препарати сульфонілсечовини (ПСС) та інсулін. Тіазолідиндіони впливають на експресію генів, що призводить до порушення диференціації остеобластів і зниження утворення кісткової тканини. Їх приймання асоціюється зі зменшенням МЩКТ і підвищеним ризиком переломів, особливо в жінок. Своєю чергою, ПСС пов'язані з підвищеним ризиком невертебральних переломів, але не рентгенологічно підтверджених переломів хребців у літніх чоловіків (дослідження MrOS). Імовірно, ці невертебральні переломи були зумовлені падіннями внаслідок гіпоглікемії на тлі інсулінотерапії. Загалом у більшості досліджень терапія інсуліном у разі ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком переломів. З огляду на анаболічні ефекти інсуліну це може бути пов'язано з тяжким станом пацієнтів, які потребують терапії інсуліном, та/або з падіннями, зумовленими гіпоглікемією.

ВИСНОВКИ

Підвищена крихкість кісток на тлі ЦД є гетерогенною та супроводжується значним навантаженням на систему охорони здоров'я. Аналіз опублікованої літератури виявив істотну нестачу інформації щодо діагностики та ведення пацієнтів з діабетичною хворобою кісток. Загалом метаболічна дисфункція асоціюється з несприятливими наслідками для скелетної системи, тому до оцінки стану кісткової тканини доцільно включати специфічні для діабету параметри (рис. 2). Крім того, існує потреба в проведенні інтервенційних досліджень, що аналізують як кісткові, так і метаболічні аспекти лікування пацієнтів із ЦД.

Визначте пацієнтів з діабетоспецифічними чинниками ризику:

- тривалість ЦД з моменту встановлення діагнозу >5 років
- мікро- та макроваскулярні ускладнення
- глікований гемоглобін >8%
- ризик гіпоглікемії
- у разі ЦД 2-го типу: застосування інсуліну, тіазолідиндіонів, канагліфлозину

Призначте антиостеопоротичне лікування в осіб з:

- будь-якими переломами, пов'язаними з надмірною ламкістю кісток (за наявності клінічних чинників ризику виконайте рентгенографію грудного та поперекового відділів хребта для виключення асимптоматичних переломів)
- Т-критерієм МЩКТ <-2,0 за даними ДРА (за потреби розгляньте застосування альтернативних візуалізаційних методів: ВР-пККТ, ПЯТКК, особливо якщо МЩКТ близька до норми)
- ризиком переломів, що перевищує пороговий показник для цієї країни з урахуванням поправок на наявність ЦД:
  - у разі ЦД 1-го типу оберіть «вторинний остеопороз» у калькуляторі FRAX
  - у разі ЦД 2-го типу:
  - застосовуйте специфічні калькулятори (FRAXplus, QFracture)
  - скористайтеся будь-якою однією з перелічених поправок до FRAX:
    - ◊ знизьте Т-критерій на 0,5
    - ◊ збільште вік на 10 років
    - ◊ оберіть «ревматоїдний артрит» як коморбідний стан
    - ◊ зробіть поправку на ПЯТКК

Для всіх пацієнтів:

- обирайте глюкозознижувальні препарати з нейтральним/сприятливим впливом на скелет
- підтримуйте належний рівень вітаміну D (може існувати потреба в підвищеній дозі)
- оцінюйте ризик падінь, покращуйте фізичні функції та зменшуйте астенію

Рис. 2. Ведення пацієнтів із ЦД та високим ризиком з боку кісткової системи

Література

Sheu A., White C.P., Center J.R. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. Diabetologia. 2024; 67: 1493-1506. doi: 10.1007/s00125-024-06172-x.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ ФЕНОТИП МАСХП: РОЛЬ АДЕМЕТІОНІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Прагнення тисяч лікарів до самовдосконалення та пізнання нового втілилося в реальність 20 березня 2025 р. під час онлайн-трансляції III Міжнародної школи «Сучасний лікар: від теорії до практики», яка була організована Всеукраїнською асоціацією безперервної професійної освіти лікарів. Яскравий весняний день зібрав перед моніторами провідних експертів і лікарів з різноманітних медичних галузей. Серед найцікавіших доповідей, які привернули увагу лікарів різних спеціальностей, особливо виділялася презентація **докторки медичних наук, професорки Олександри Юріївни Філіппової (м. Дніпро)** «Кардіометаболічний фенотип поліморбідності та метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП): мейнстрим у комплексному захисті пацієнта». Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями цієї доповіді.

МАСХП: СИСТЕМНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Останніми роками стрімко змінюються уявлення про патофізіологію виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки, що зумовило зміну дефініції захворювання й появу нового терміна – «МАСХП», який підкреслює значущість кардіометаболічних ризиків у виникненні та прогресуванні цієї патології, їхню здатність впливати на рівень інвалідизації та смертності [26]. Переконливо доведено, що вже на стадії стеатозу печінки (навіть за нормальних рівнів трансаміназ) ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), ускладнень і смерті зростає на 64%, а на стадії стеатогепатиту ризик розвитку ССЗ підвищується у 2-6 разів [8]. Визначено кардіометаболічні порушення, асоційовані з МАСХП: їх перелік очолюють гіперліпідемія (69,16%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 49,91-83,46) та ожиріння (51,34%; 95% ДІ 41,38-61,20), не менш значущими є метаболічний синдром (42,54%; 95% ДІ 30,06-56,05), артеріальна гіпертензія (АГ) (39,34%; 95% ДІ 33,15-45,88) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (22,51%; 95% ДІ 17,92-27,89) [14]. Така полісистемність ураження перетворює МАСХП на системне захворювання, до виникнення котрого призводять надлишкове харчування, хронічний стрес, гіпокінезія, інфекції, дисбіоз кишківника, генетично зумовлені особливості імунної системи, алкоголь, куріння (рис. 1).

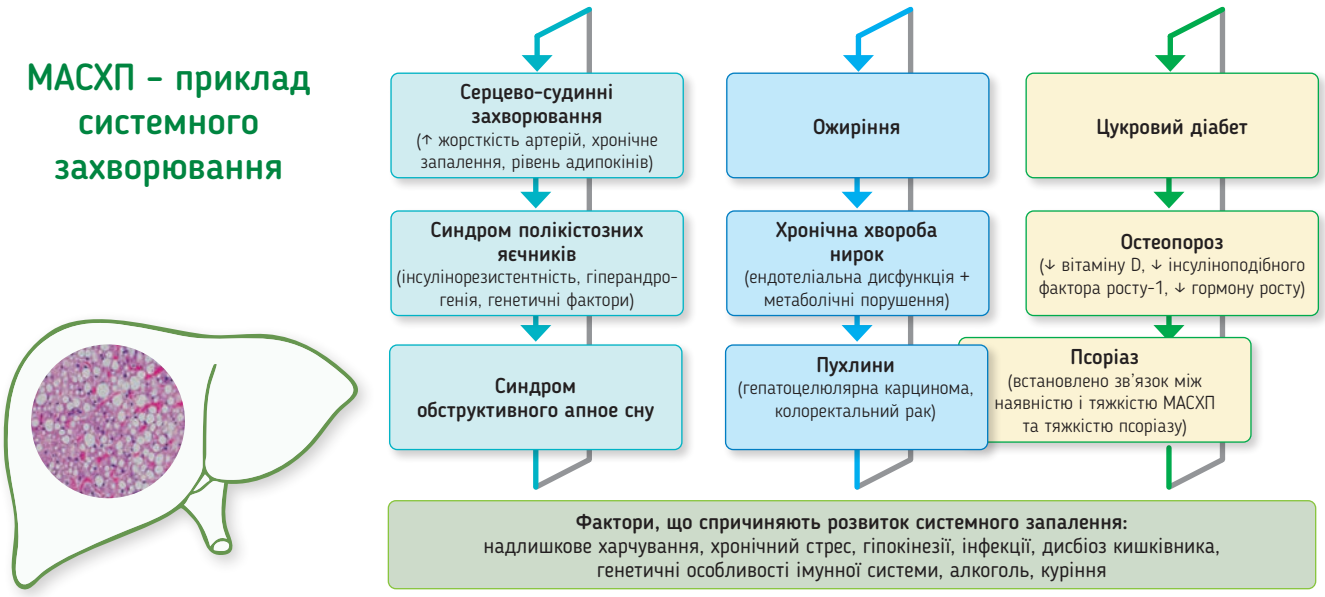


Рис. 1. МАСХП – системне захворювання

МАСХП І ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА КАРЦИНОМА: ФАКТОРИ ЕВОЛЮЦІЇ

Перелічені вище фактори спричиняють формування кардіометаболічного фенотипу МАСХП: ожиріння, АГ, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу часто виникають разом зі стеатозом печінки, створюючи умови для його прогресування та зумовлюючи зростання ймовірності виникнення ССЗ і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у хворих на МАСХП.

У дослідженні, виконаному під керівництвом M. Meroni, продемонстровано, що вплив кардіометаболічних факторів на стан пацієнтів з МАСХП посилюється залежно від ураження печінки [15]. Проаналізувавши стан пацієнтів з різноманітними стадіями стеатотичної хвороби печінки (СХП) (n=1538), науковці констатували цікавий факт: виявилося, що частота утворення каротидних бляшок у пацієнтів з МАСХП-ГЦК значно перевищувала таку в осіб з менш тяжким перебігом СХП [15]. Хворі на МАСХП-ГЦК вірогідно частіше страждали на АГ (76,5%), ніж хворі на фіброз печінки (46,8%), метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) і стеатоз печінки (34,2 та 33,6% відповідно; p<0,0001) [15]. Подібну картину спостерігали щодо ЦД 2-го типу: найчастіше цю метаболічну патологію діагностували у хворих на МАСХП-ГЦК (58,8%) порівняно з неускладненим стеатозом (13,6%), МАСГ (19,15%) і фіброзом печінки (34,8%; в усіх випадках p<0,0001) [15]. Підтверджено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між наявністю каротидних бляшок, АГ, ЦД 2-го типу та ризиком виникнення МАСХП-ГЦК (рис. 2).

Підтверджено також роль гіперліпідемії в розвитку й еволюції МАСХП-ГЦК: перевантаження тригліцеридами, дигліцеридами та церамідами спричиняє стрес ендоплазматичного ретикулуму й мітохондріальну дисфункцію, зумовлюючи збагачення як кальцієм, так і активними формами кисню, які безпосередньо беруть участь у мутагенезі ДНК, активації онкогенів або інгібуванні онкосупресорів [12]. Дисліпідемія здатна збільшувати схильність до розвитку ГЦК, навіть у популяції з низькою поширеністю вірусного гепатиту [20]; в цьому контексті ідея використання ліпідних біомаркерів як факторів прогресування хвороби стала надзвичайно привабливою [5]. Надмірне споживання холестерину нині розглядають як незалежний фактор ризику ГЦК у хворих на МАСХП незалежно від наявності цирозу. З іншого боку, перевантаження холестерином спричиняє ліпотоксичність гепатоцитів, опосередковуючи прогресування стеатозу до МАСГ [24]. Як профілактика ГЦК можуть використовуватися деякі маніпуляції з мікробіотою, спрямовані на відновлення еубіозу, а також агенти, що знижують рівень холестерину, як-от аторвастатин [27].

Останні дослідження відзначають декілька особливостей виникнення МАСХП-ГЦК. Установлено, що наявність супутніх ССЗ збільшує ймовірність виникнення злоякісних новоутворень [23], тоді як ЦД 2-го типу визнаний незалежним фактором ризику ГЦК як у чоловіків, так і в жінок; цей зв'язок посилюється при збільшенні тривалості ЦД 2-го типу, а також за наявності інших коморбідних метаболічних станів. Гіперглікемія, підвищені рівні інсуліну й інсуліноподібного фактора росту-1 демонструють проліферативні й онкогенні ефекти, посилюючи дію вже наявних кардіометаболічних факторів ризику та підтримуючи активність хронічного запального процесу, зумовлюючи виникнення та прогресування ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу в пацієнтів з МАСХП [23]. Одночасна наявність у пацієнта всіх чотирьох кофакторів кардіометаболічного фенотипу (дисліпідемія, ЦД 2-го типу, ожиріння й АГ) пов'язана з 8,1-разовим підвищенням ризику розвитку ГЦК (95% ДІ 2,48-26,7) [21].

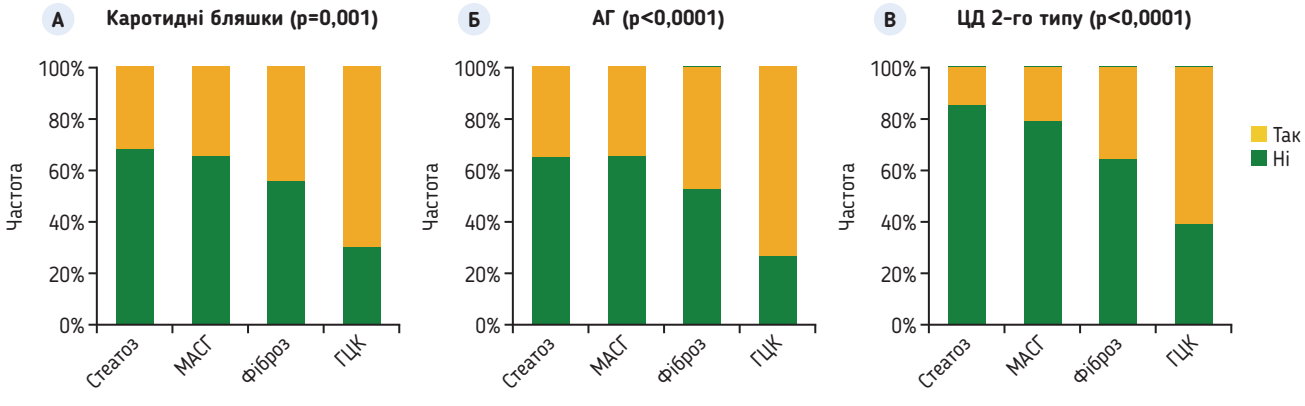


Рис. 2. Імовірність розвитку МАСХП-ГЦК залежно від наявності кардіометаболічних факторів [15]

Ще одним фактором, який призводить до еволюції МАСХП у ГЦК, є ожиріння [3]. Адже великий обсяг вісцеральної жирової тканини заважає діагностиці та скринінгу ГЦК під час проведення як інвазивних, так і неінвазивних скринінгових досліджень [21]. Два великі популяційні дослідження, проведені в Данії (n=43 965) та США (n=900 000), показали, що рак печінки вдвічі частіше розвивається в пацієнтів з ожирінням порівняно із загальною популяцією [4, 21]. Відносний ризик смерті від раку печінки в жінок і чоловіків з індексом маси тіла (ІМТ) >30 кг/м^2 зростає, відповідно, в 1,68 та 4,52 раза порівняно з особами з контрольної групи, ІМТ яких становив >21,8 кг/м^2 [4]. Виконання баріатричного втручання пацієнтам з МАСХП асоційоване зі зниженням імовірності розвитку раку та ГЦК порівняно з хворими, які не погодилися на проведення оперативного лікування [18]. Висловлюється припущення, що саме втрата ваги після проведення баріатричного втручання покращує функцію печінки, імунний статус і забезпечує зменшення ризику розвитку ГЦК [19].

Особливе значення надають АГ, яку діагностують у 50% хворих на МАСХП. Застосування антигіпертензивних препаратів, у тому числі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, блокаторів β-адренорецепторів, блокаторів рецепторів ангіотензину, тіазидних діуретиків, визнано критичним компонентом профілактики ГЦК через наявність незалежного зв'язку між наявністю АГ та ризиком ГЦК, а також поганим прогнозом [13]. Утім, досі не з'ясована здатність антигіпертензивних препаратів впливати на ймовірність виникнення ГЦК або ефективність протиракової терапії [25]. Останніми десятиліттями з'явилися тривожні дані щодо зростання відсотка пацієнтів з МАСХП, які страждають на неконтрольовану АГ, що саме по собі є негативним предиктором смертності, пов'язаної з ССЗ [10].

МАСХП: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Такі особливі характеристики МАСХП, як багатосистемність і поліморбідність, значно впливають на терапевтичні підходи. Згідно із сучасними поглядами основні цілі терапії МАСХП, по-перше, полягають у зменшенні вмісту ліпідів у гепатоцитах, зниженні активності запалення, профілактиці розвитку або уповільненні прогресування фіброзу; по-друге, спрямовані на зниження кардіометаболічних ризиків, які виявлені в пацієнта. Оптимальний лікарський препарат повинен сприяти досягненню зазначених цілей і мати високий профіль безпеки.

Декілька років тому панувала думка про доцільність ініціювання терапії МАСХП тільки при підвищенні рівнів трансаміназ, тобто за умови виникнення стеатогепатиту. Нині всі експерти рекомендують поєднувати медикаментозну терапію МАСХП із заходами щодо зміни способу життя (правильне харчування та фізична активність); окрім цього, провідні спеціалісти підкреслюють, що кардіометаболічний фенотип МАСХП починає загрожувати життю пацієнта вже на стадії стеатозу. Саме тому сучасний підхід до ведення хворих на МАСХП передбачає ініціацію терапії без очікування на зміни печінкових проб. Наявні доказові дані стверджують, що для досягнення позитивного ефекту пацієнтам з МАСХП без ожиріння потрібно знизити вагу на 3-5%, особам з ожирінням – на 7-10%. Вважають, що хворим доцільно рекомендувати середземноморську або гіпокалорійну дієту, причому енергетичний дефіцит не має перевищувати 500 ккал на день від фізіологічної потреби [7].

Обов'язкове збільшення фізичної активності передбачає щоденне помірне аеробне навантаження (ходьба 30-40 хвилин на добу або 150-200 хвилин на тиждень). Існують деякі труднощі в досягненні нормальної маси тіла: тільки 20% пацієнтів здатні

Рис. 3. Основні стовпи немедикаментозного лікування МАСХП [8]

Abbott

Гептрал®

Адеметіонін

ГЕПТРАЛ® —
РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*[1,2]

ПРЕПАРАТ РОКУ
в конкурсі "Панацея"***

- **відновлює структуру та функції печінки**[2-5]
- **забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист**[4,7]
- **усуває гепатогенну втому**** **і покращує самопочуття**[2,4,6,7]

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково.

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієчої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричинюють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні амінокислоти у пацієнтів з прецирротичною або цирротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегансто) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування грудью. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску. За рецептом.** Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятись від наведеного художнього зображення.

*мається на увазі зниження рівня біохімічних показників печінки та гепатогенної втоми, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії. **гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ та ХЗП. ***переможці конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2024». Режим доступу: https://panaceja.Ua/archive/panacea-2024 (дата звернення: 28.01.2025). ****мається на увазі, що Гептрал отримав нагороду "Препарат року серед рецептурних препаратів" конкурсу "Панацея" 2024 https://panaceja.ua/news/panacea-2024-post-release (доступ 12.12.2024).

АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз; ХЗП – хронічне запалення печінки

Література

1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research 1999; 60(6): 335-348.
2. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990; 99:211-215. **3.** Noureddin, Mazen & Sander-Struckmeier, Suntje & Mato, José. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World Journal of Hepatology. 12. 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. **4.** "Ковровая цепочка" и адеметионин / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белеева, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. **5.** Manzillo, G., Piccinino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. Drug Invest 4 (Suppl 4), 90–100 (1992). https://doi.org/10.1007/BF03258369. **6.** Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // Wiley Online Library. – 2018. https://doi.org/10.1111/liv.13919. **7.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®).

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

UKR2329265-3

знизити вагу після рекомендації лікаря, а кількість хворих, здатних утримати досягнуту вагу, ще менша. Така метаболічна «гойдалка» з періодичним зниженням ваги та наступним її зростанням вважається небезпечнішою щодо прогнозу МАСХП, аніж утримання ваги на постійному рівні. Дієта визнана першою немедикаментозною інтервенцією при МАСХП, але поки що питання оптимальної дієтотерапії для худих осіб з МАСХП залишається остаточно не визначеним.

Сучасні підходи до лікування МАСХП в осіб з коморбідним перебігом ЦД 2-го типу також передбачають нормалізацію маси тіла шляхом зміни способу життя (корекція харчування та розширення фізичної активності). Вважають, що дотримання дієти з обмеженим умістом вуглеводів і підвищеним умістом білка протягом 6 тижнів дає змогу досягти кращого контролю глікемії, знизити рівень тригліцеридів у сироватці крові та ступінь стеатозу печінки. Сучасні настанови рекомендують розглянути доцільність призначення піоглітазону (30-45 мг на добу) хворим на МАСХП і ЦД 2-го типу для зменшення стеатозу й інтенсивності запалення в печінці, але цей препарат спричиняє зростання ваги та збільшення ризику розвитку раку сечового міхура, остеопорозу при довгостроковому прийманні. Препарат не рекомендований хворим на хронічну серцеву недостатність та особам, які отримують високі дози інсуліну / його аналогів або амлодипіну. Водночас хворим на МАСХП і ЦД 2-го типу для зниження маси тіла, зменшення інсулінорезистентності та лабораторних показників запалення призначають аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид 1,8-3,0 мг на добу, семаглутид 2,4 мг на тиждень). Ці препарати стимулюють глюкозозалежну секрецію інсуліну, зменшують ліпогенез *de novo* та сприяють зниженню маси тіла, інсулінорезистентності, рівнів сироваткових трансаміназ. Наразі остаточно невідомо, через який механізм досягається зниження ваги: через здатність цих лікарських засобів безпосередньо впливати на гепатоцити та зменшувати тим самим тяжкість стеатозу печінки або через зменшення об'єму вісцеральної жирової тканини.

ЛІКУВАННЯ МАСХП В ОКРЕМИХ ЦІЛЬОВИХ ГРУПАХ: ФОКУС НА АДЕМЕТІОНІН

Зважаючи на основні патогенетичні ланки розвитку МАСХП і ЦД 2-го типу – двох захворювань, які мають спільний основний орган-мішень – печінку, перспективним напрямом лікування обох патологій вважають корекцію функції гепатоцитів. Одним зі шляхів досягнення цієї мети у хворих з коморбідним перебігом МАСХП і ЦД 2-го типу може бути призначення адеметіоніну (в Україні адеметіонін (Гептрал®) зареєстрований до застосування при внутрішньопечінковому холестазі, включно з холестазом на тлі неалкогольної стеатогепатопатії). Такий висновок можна зробити з огляду на доказові дані щодо виникнення стеатозу печінки та його подальше прогресування в стеатогепатит за умови відсутності метильних груп у вигляді S-аденозил-L-метіоніну [9]. Доведено також зниження швидкості трансметилювання метіоніну в інсулінорезистентних пацієнтів з МАСГ [1, 22].

Адеметіонін може бути включений до схеми лікування хворих на МАСХП із супутнім ожирінням. Призначення адеметіоніну хворим на неалкогольний стеатогепатит і ожиріння з одночасним дотриманням дієтичних рекомендацій сприяє зменшенню активності печінкових трансаміназ, поліпшенню ультрасонографічної картини печінки та нівелюванню проявів астенії, гепатогенної втоми при внутрішньопечінковому холестазі (ВПХ), депресії [6, 16]. Застосування адеметіоніну (Гептрал®) у хворих на неалкогольний стеатогепатит і ожиріння в добовій дозі 1200 мг протягом 4 місяців не тільки забезпечило нормалізацію печінкових проб, але й супроводжувалося зменшенням ІМТ й окружності талії [16].

Доцільним є також розширення схеми лікування хворих на МАСХП з дисліпідемією шляхом призначення адеметіоніну. Встановлено, що корекція дисліпідемії у хворих на МАСХП сприяє покращенню ліпідного обміну та зниженню ризику розвитку ССЗ незалежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу, ожиріння. Із цією метою переважно застосовують інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини) в дозах, необхідних для досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності: в низці досліджень доведено, що ці препарати сприяють зменшенню вираженості стеатозу, запалення та фіброзу в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом і дисліпідемією. Подібний позитивний вплив на ліпідний обмін чинить адеметіонін (Гептрал®): його призначення хворим на неалкогольну жирову хворобу печінки в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 8 тижнів забезпечило вірогідне покращення вмісту холестерину та тригліцеридів [22] (рис. 4). Визнано доцільним також одночасне застосування статинів і адеметіоніну: їх комбінований прийом протягом 6 місяців сприяв достовірному зменшенню сироваткового вмісту холестерину та тригліцеридів [11]. Слід додати, що сприятливі зміни ліпідного обміну на тлі застосування адеметіоніну є додатковим ефектом Гептрал®. Ця особливість значно розширює терапевтичний потенціал препарату, який, згідно з класичними уявленнями, спрямований саме на нівелювання явищ ВПХ та мінімізацію цитолітичного синдрому.

Лікування МАСХП у поєднанні з дисліпідемією: роль адеметіоніну

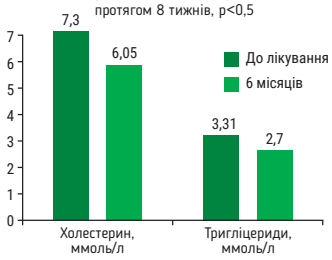
- МАСХП вже на стадії стеатозу є самостійним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, незалежним від ЦД 2-го типу, ожиріння чи дисліпідемії.
- У пацієнтів з МАСХП та дисліпідемією цільові рівні показників ліпідного обміну визначаються серцево-судинним ризиком.
- Рекомендовано призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) у дозах, необхідних для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.
- У низці досліджень показано, що статини у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та дисліпідемією сприяють зменшенню стеатозу, запалення та фіброзу.

У дослідженнях доведено вплив адеметіоніну на показники ліпідограми (холестерин, тригліцериди) у пацієнтів із НАЖХП на тлі терапії SAMe 500 мг 2 рази на добу протягом 8 тижнів.

1. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. Chinese J. Hepatol. 2011; 16 (4).
2. Drapkina O.M., et al. Ademetionine and simvastatin in patients with NAFLD and metabolic syndrome. WCIRDC Abstract Endocrin. Pract. 2011; 17: 21A.

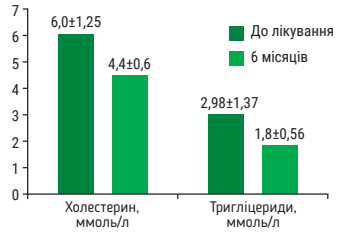
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
SAMe – S-аденозил-L-метіонін

БЕЗ СТАТИНІВ[1]
Динаміка ліпідограми у пацієнтів із НАЖХП на тлі терапії SAMe 500 мг 2 рази на добу протягом 8 тижнів, p<0,5



Результати обсерваційного дослідження з оцінки ефективності адеметіоніну (SAMe) 1000 мг на добу в 62 пацієнтів із НАЖХП

СПІЛЬНО ЗІ СТАТИНАМИ[2]
Динаміка ліпідограми у пацієнтів із НАЖХП на тлі терапії SAMe 800 мг на добу спільно з симвастатином 20 мг на добу протягом 6 місяців, p<0,5



Результати відкритого непорівняльного дослідження з оцінки ефективності супутнього застосування адеметіоніну (SAMe) 800 мг на добу з симвастатином 20 мг на добу в 60 пацієнтів із НАЖХП і метаболічним синдромом

У дослідженнях показано, що призначення пацієнтам із НАЖХП та дисліпідемією одночасно статинів і адеметіоніну протягом 6 місяців сприяло достовірному зниженню показників холестерину та тригліцеридів.

Рис. 4. Ефективність адеметіоніну у хворих на МАСХП і дисліпідемію [11]

Призначення адеметіоніну (Гептрал®) показане пацієнтам з МАСХП, перебіг якої супроводжується ВПХ. Гептрал® вважають провідним препаратом для комплексної терапії пацієнтів через його здатність нормалізувати жовчовиділення, покращувати функціональні показники печінки, поліпшувати ультразвукову картину печінки (через 1 місяць застосування), а також забезпечувати позитивні зміни ліпідограми (з 2-го місяця терапії) (рис. 5) [2].

ВИСНОВКИ

МАСХП є мультисистемним захворюванням, яке характеризується прогресивним ушкодженням печінки, розвитком основних позапечінкових і печінкових ускладнень (ССЗ, ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемія, цироз печінки, ГЦК), які роблять основний внесок у смертність населення. Лікування МАСХП має на меті: профілактику прогресування хвороби печінки, регрес стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу, зниження кардіометаболічних факторів ризику. Синтез адеметіоніну пригнічується на всіх стадіях розвитку МАСХП, а ВПХ є прогностично несприятливим фактором, тому патогенетично обґрунтованим вважається широке застосування адеметіоніну (Гептрал®), особливо на стадіях захворювання, коли зміни біохімічних маркерів печінки є випадковою знахідкою.

Рис. 5. Гептрал® як мейнстримний засіб у комплексному захисті хворих на МАСХП і ВПХ

Література

1. *Amangurbanova M., Huang D.Q., Noureddin N., Tesfai K., Bettencourt R., et al. A prospective study on the prevalence of MASLD in patients with type 2 diabetes and hyperferritinaemia. Aliment. Pharmacol. Ther. 2025 Feb; 61 (3): 456-464. doi: 10.1111/apt.18377. Epub 2024 Nov 5. PMID: 39499168.*
2. *Anstee Q.M., et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J. Hepatology. 2012; 57: 1097-1109.*
3. *Caldwell S.H., Crespo D.M., Kang H.S., Al-Osaimi A.M. Obesity and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004; 127: S97-103. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.021.*
4. *Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1625-1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423.*
5. *Cho Y., Cho E.J. Association between lipid profiles and the incidence of hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study. Cancers. 2021; 13 (7): 1599. doi: 10.3390/cancers13071599.*
6. *Dansinger M.L., Tatsioni A., Wong J.B., et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. Annals of International Medicine. 2007; 147: 41-50.*
7. *Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V., Ratziu V., Bugianesi E., et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Journal of Hepatology. 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.*
8. *Gjorgjieva M., Mithieux G., Rajas F. Hepatic stress associated with pathologies characterized by disturbed glucose production. Cell. Stress. 2019 Jan 28; 3 (3): 86-99. doi: 10.15698/cst2019.03.179.*
9. *Guo T., Dai Z., You K., Battaglia-Hsu S.F., Feng J., et al. S-adenosylmethionine upregulates the angiotensin receptor-binding protein ATRAP via the methylation of HuR in NAFLD. Cell. Death Dis. 2021 Mar 22; 12 (4): 306. doi: 10.1038/s41419-021-03591-1. PMID: 33753727; PMCID: PMC7985363.*
10. *Kasper P., Martin A., Lang S., Demir M., Steffen H.M. Hypertension in NAFLD: an uncontrolled burden. J. Hepatol. 2021; 74: 1258-1260. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.019.*
11. *Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. Chinese J. Hepatol. 2011; 16 (4).*
12. *Longo M., Meroni M., Paolini E., Erconi V., Carli F., et al. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and in in vitro models. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 13: 759-788. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.007.*
13. *Lopez-Lopez V., Gomez Ruiz A., Lopez-Conesa A., Brusadin R., Cayuela V., Caballero-Illanes A., et al. Effects of primary hypertension treatment in the oncological outcomes of hepatocellular carcinoma. Ann. Transl. Med. 2020; 8: 844. doi: 10.21037/atm.*
14. *Mantovani A., Csermely A., Petracca G., Beatrice G., Corey K.E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2021 Nov; 6 (11): 903-913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.*
15. *Meroni M., Longo M., Dongiovanni P. Cardiometabolic risk factors in MASLD patients with HCC: the other side of the coin. Front. Endocrinol. 2024; 15: 1411706. doi: 10.3389/fendo.2024.1411706.*
16. *Noureddin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2015 Jun; 240 (6): 809-820. doi: 10.1177/1535370215579161. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25873078; PMCID: PMC4818965.*
17. *Polyzos S.A., Chrysavgis L., Vachliotis I.D., Chartampilas E., Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: insights in epidemiology, pathogenesis, imaging, prevention and therapy. Semin. Cancer Biol. 2023; 93: 20-35. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.04.010.*
18. *Rustgi V.K., Li Y., Gupta K., Minacapelli C.D., Bhurwal A., et al. Bariatric surgery reduces cancer risk in adults with nonalcoholic fatty liver disease and severe obesity. Gastroenterology. 2021; 161: 171-184.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.021.*
19. *Saito Y., Morine Y., Ikemoto T., Yamada S., Teraoku H., et al. Preoperative weight loss program for hepatocellular carcinoma patients with high body mass index in hepatectomy. World J. Surg. 2023; 47: 3348-3355. doi: 10.1007/s00268-023-07220-0.*
20. *Shin H.S., Jun B.G., Yi S.W. Impact of diabetes, obesity, and dyslipidemia on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases. Clin. Mol. Hepatol. 2022; 28: 773-789. doi: 10.3350/cmh.2021.0383.*
21. *Simon T.G., King L.Y., Chong D.Q., Nguyen L.H., Ma Y., et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: results from two prospective cohort studies. Hepatology. 2018; 67: 1797-1806. doi: 10.1002/hep.29660.*
22. *Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2015; 10 (3): e0122124.*
23. *Tapia-Vieyra J.V., Delgado-Coello B., Mas-Oliva J. Atherosclerosis and cancer; a resemblance with far-reaching implications. Arch. Med. Res. 2017; 48: 12-26. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005.*
24. *Van Rooyen D.M., Larter C.Z., Haigh W.G., Yeh M.M., Ioannou G., et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2011; 141: 1393-1403.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.040).*
25. *Wang Z., Lu J., Hu J. Association between antihypertensive drugs and hepatocellular carcinoma: a trans-ancestry and drug-target Mendelian randomization study. Liver Int. 2023; 43: 1320-1331. doi: 10.1111/liv.15566.*
26. *Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1; 77 (4): 1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.*
27. *Zhang X., Coker O.O., Chu E.S., Fu K., Lau H.C.H. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. Gut. 2021; 70: 761-774. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319664.*
28. *Drapkina O.M., et al. Ademetionine and simvastatin in patients with NAFLD and metabolic syndrome. WCIRDC Abstract Endocrin. Pract. 2011; 17: 21A.*

НА СТИКУ ТИРЕОЇДОЛОГІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ДЛЯ КЛІНІЦИСТІВ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Хронічна хвороба нирок (ХХН) уражає кожного сьомого дорослого в США, при цьому >12% дорослих американців протягом життя матимуть патологію щитоподібної залози (ЩЗ). Враховуючи велику поширеність перехресних захворювань ЩЗ та нирок, значна кількість пацієнтів перебувають у групі ризику розвитку комбінованої патології. Такі пацієнти потребують індивідуального догляду та вдумливої уваги щодо особливостей одночасного захворювання ЩЗ та нирок. У цьому огляді висвітлено ключові моменти, особливо важливі для клініцистів, щодо впливу коморбідної патології ЩЗ та нирок на патофізіологію захворювань, клінічну картину, а також діагностичні, прогностичні та лікувальні можливості.

Синтез і регуляція гормонів ЩЗ контролюються віссю гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ. Гіпоталамус продукує тиреотропін-рилізинг-гормон, або тироліберин (ТЛБ), який стимулює передню частку гіпофіза виробляти тиреотропний гормон (ТТГ), а потім ЩЗ – синтезувати тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3). Переважна більшість йоду виводиться сечовидільною системою й лише незначна його кількість екскретується через шлунково-кишковий тракт. Ниркова недостатність (НН) і спричинені нею хронічний метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія й уремія впливають на синтез, регуляцію, метаболізм тиреоїдних гормонів (ТГ) та виведення йоду.

Протягом багатьох десятиліть добре відомий зв'язок між функцією ЩЗ та нирок [1]. ТГ відіграють вирішальну роль в адекватному рості та розвитку нирок. Гіпер- і гіпофункція ЩЗ асоційовані зі значними змінами водного й електролітного обмінів, що впливає на серцево-судинні та ниркові функції.

У цьому огляді узагальнено ключові клінічні міркування щодо хворих на ХХН (яку визначають як зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м^2 протягом щонайменше 3 місяців незалежно від етіології):

- очікувані зміни в синтезі, регуляції та виведенні йоду з організму;
- вплив гіпер- і гіпотиреозу на наслідки НН;
- лікування та спостереження за хворими на рак ЩЗ;
- дозування, терміни проведення й ефективність терапії радіоактивним йодом (I^{131}) – РаЙТ.

ФУНКЦІЯ ЩЗ ТА НЕФРОЛОГІЯ

ТЛБ і ТТГ

Відповідь ТТГ на екзогенний ТЛБ притупляється в пацієнтів з термінальною НН (тНН), які перебувають в еутиреоїдному стані як до, так і після діалізу [1]. Це може бути пов'язано з підвищенням пікових рівнів, подовженням періоду напіввиведення, зменшенням кліренсу екзогенного ТЛБ у хворих на тНН.

У пацієнтів з тНН спостерігають зміни фізіологічного циркадного ритму пульсувальної секреції ТТГ. Природний пік вечірньої секреції ТТГ й амплітуда пульсації ТТГ у цих хворих знижені [2]. Доведено, що в пацієнтів з тНН кліренс ТТГ знижується на 57%, що може бути пов'язано зі зменшенням ниркового кліренсу [3]. На щастя, ці зміни не впливають на продукцію Т4 у хворих на тНН, завдяки чому вони підтримують нормальний стабільний стан.

Аналогічно на тлі тяжких захворювань, не пов'язаних з ЩЗ, глікозилювання ТТГ в еутиреоїдних пацієнтів з тНН змінюється [1]. Це може змінювати період напіввиведення ТТГ з плазми та його біоактивність. Окрім того, рівень α-субодиниць ТТГ значно вище в еутиреоїдних пацієнтів з тНН порівняно зі здоровими еутиреоїдними особами [4].

◉ *Тироксин*

Приблизно 99,98% Т4 зв'язується з Т4-зв'язувальними білками: тироксинозв'язувальним глобуліном, транстиретином, альбуміном і ліпопротеїнами. У пацієнтів з ХХН низький рівень альбуміну спричиняє зниження як загальної концентрації, так і вмісту вільних ТГ [5].

Дослідження аналогів тироксину рутинно використовуються в клінічній практиці. Ці аналізи опосередковано оцінюють фракцію вільного (не зв'язаного з білками) Т4 (вТ4) [6]. Дослідження аналогів тироксину ґрунтується на зв'язуванні вТ4 з білком. У пацієнтів з тНН аналізи на вТ4 можуть бути хибнонизькими в разі гіпоальбумінемії. Прямий аналіз вТ4 можна використовувати для безпосереднього визначення рівня циркулювального рівня вТ4. При цьому підході фізично відокремлюють вТ4 за допомогою ультрафільтрації або рівноважного діалізу [7]. За цим кроком слідує вимірювання вільних гормонів за допомогою радіоімунного аналізу або рідинної хроматографії / тандемної масспектрометрії.

На точність визначення вТ4, крім гіпоальбумінемії, також може впливати уремія, котра провокує отримання хибнонизьких показників [6]. До досліджень, здатних надати хибнонизькі показники Т4 при НН, відносять імунофазовий і ліквізольний методи [1]. Враховуючи ці чинники, визначення рівня вТ4 за допомогою діалізу вважають кращою методикою точного оцінювання рівня Т4 у хворих на ХХН і тНН [6].

Уведення гепарину під час гемодіалізу (ГД) може спричинити хибне підвищення загального рівня Т4 та вТ4 [8]. Повідомляється про 5-разове підвищення концентрації вТ4 протягом 2-15 хвилин унаслідок утворення неетерифікованих жирних кислот. Цей факт зафіксовано при використанні різноманітних аналізів, включаючи прямий імуноферментний аналіз, ультрацентрифугування та рівноважний діаліз. Ми рекомендуємо проводити аналіз крові щонайменше через 10 годин після останнього введення гепарину.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Пацієнти з тНН можуть мати хибнонизький рівень вТ4 при використанні аналогових тестів унаслідок гіпоальбумінемії та уремії.

• Рекомендується використовувати пряме визначення вТ4 за допомогою ультрафільтраційного рівноважного діалізу в клінічних ситуаціях, коли рівень вТ4 не корелює з клінічною симптоматикою у хворих на ХХН/тНН.

Низький рівень вТ3 є найпоширенішою патологією ЩЗ у пацієнтів з ХХН/тНН.

• Низький рівень вТ3 корелює з підвищеною смертністю у хворих на тНН.

• Існує обмежена кількість даних щодо клінічних переваг призначення левотироксину еутиреоїдним пацієнтам з ХХН/тНН.

Існує кілька ключових способів диференціювання нетиреоїдних захворювань у еутиреоїдних пацієнтів з ХХН/тНН:

• ТТГ має тенденцію бути низьким за нетиреоїдних захворювань і нормальним/підвищеним у разі ХХН/тНН.

• Зворотний Т3 зазвичай високий за нетиреоїдних захворювань і нормальний/підвищений у разі ХХН/тНН.

У пацієнтів з ХХН/тНН змінюється захоплення йоду ЩЗ, але органофікація залишається незміненою.

Зниження екскреції йоду із сечею у хворих на ХХН/тНН призводить до підвищення впливу йоду, що може спричиняти зростання захворюваності на воло в цієї когорті пацієнтів.

ГІПОТИРЕОЗ І НЕФРОЛОГІЯ

Наявність ХХН пов'язана зі зростанням поширеності неавтоімунного субклінічного та первинного гіпотиреозу. Національна програма перевірки здоров'я та харчування продемонструвала, що на гіпотиреоз страждають 10,9% хворих на ХХН 2-ї стадії, 21,0% пацієнтів з ХХН 3-ї стадії та 23,1% осіб з ХХН 4-5-ї стадії [18]. У когорті пацієнтів з гіпотиреозом 56% хворих мали субклінічний гіпотиреоз. Перехресний аналіз даних 3089 пацієнтів довів, що поширеність субклінічного гіпотиреозу у хворих на ХХН,

які не потребують діалізу, становить 18% [19]. У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 удвічі частіше розвивається гіпотиреоз порівняно з хворими з ШКФ >90 мл/хв/1,73 м^2 [20]. Зафіксовано зворотний зв'язок між ШКФ і ризиком розвитку гіпотиреозу незалежно від віку, статі, раси, супутньої патології [19]. Наразі не доведено причинно-наслідковий зв'язок між гіпотиреозом і ХХН.

Зростання кількості доказів указує на те, що гіпотиреоз, імовірно, пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, несприятливими наслідками, зниженням виживаності пацієнтів із прогресивною ХХН і тНН [20]. Серед пацієнтів з ХХН гіпотиреоз асоціюється з вищим рівнем смертності від усіх причин незалежно від діалізного статусу, соціодемографічних показників або супутніх захворювань [5]. Утім, субклінічний гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка в пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, навіть з поправкою на вік, цукровий діабет і попередню ішемічну хворобу серця [21].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Спостерігають підвищення частоти неавтоімунного субклінічного та первинного гіпотиреозу у хворих на ХХН/тНН порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок.

Можливі двоспрямовані механізми розвитку гіпотиреозу в пацієнтів з ХХН/тНН:

- порушення розвитку та структури нирок [20];
- порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і ниркової перфузії [5];
- зниження експресії ниркових канальцевих іонних транспортерів (наприклад, Na^+-K^+-АТФази), що призводить до посилення тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [5];
- затримка ниркової перфузії при гіпотиреозі зумовлена зниженням серцевого викиду, продукції ниркових вазодилататорів і синтезу еритроцитів [5].

Нелікований субклінічний і первинний гіпотиреоз асоційовані зі зворотним посиленням прогресування НН у пацієнтів з ХХН [5].

Доведено, що призначення левотироксину пацієнтам з ХХН і субклінічним гіпотиреозом затримує прогресування НН і, можливо, запобігає розвитку тНН [25].

◉ *Гіпертиреоз і нефрологія*

Припускають, що феномен Jod-Basedow і затримка йоду на тлі тНН спричиняють розвиток гіпертиреозу у хворих на тНН [22]. Однак представлено лише кілька повідомлень про йод-індукований гіпертиреоз у пацієнтів з тНН [5]. Огляд 14 випадків гіпертиреозу на тлі тНН довів, що в третини пацієнтів гіпертиреоз розвивається протягом одного року від початку ГД [26]. Утім, поширеність гіпертиреозу в пацієнтів з ХХН і тНН є порівнянною з такою в загальній популяції.

Гіпертиреоз впливає на кілька фізіологічних процесів, які опосередковують ключові ниркові показники. Підвищений рівень ТГ знижує системний судинний опір, збільшує серцевий викид, підвищує ендотеліальну продукцію оксиду азоту (ТГ безпосередньо індукують синтазу оксиду азоту), підсилює активацію ниркових β_1-адренергічних рецепторів, підвищує чутливість макули, збільшує активацію РААС і експресію генів реніну безпосередньо за допомогою Т3, активує синтез ангіотензину в печінці, посилює тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок, збільшує нирковий кровотік, підвищує активність Na^+-K^+-АТФази [27]. Завдяки зазначеним механізмам гіпертиреоз збільшує ШКФ на 18-25% [27]. Зменшення креатиніну поєднується зі зниженням м'язової маси, що притаманне гіпертиреозу. Зростання ШКФ на тлі гіпертиреозу зазнає зворотного розвитку, щойно на тлі адекватного лікування досягається стан еутиреозу. Отже, корекція гіпертиреозу може виявити пацієнтів з НН.

НН здатна швидко прогресувати в разі нелікованого гіпертиреозу. Кілька механізмів відповідають за цю особливість [13]. Підвищений нирковий кровотік у разі гіпертиреозу спричиняє внутрішньоклубочкову гіпертензію та гіперфільтрацію. Підвищений фільтраційний тиск, своєю чергою, призводить до протеїнурії, яка синергічно зумовлює безпосереднє пошкодження нирок. Окрім того, гіпертиреоз збільшує мітохондріальний енергетичний метаболізм, одночасно знижуючи регуляцію супероксиддисмутази. Ці процеси спричиняють підвищення вмісту вільних радикалів у разі гіпертиреозу, що безпосередньо прискорює розвиток НН. Опосередковано окислювальний стрес у разі тиреотоксикозу призводить до підвищення артеріального тиску, що зумовлює прогресування ниркової патології. Крім того, гіпертиреоз і активація РААС спричиняють фіброз нирок і прогресування гломерулосклерозу [28]. Нелікований гіпертиреоз значно прискорює прогресування ХХН через ці патофізіологічні процеси та потребує швидкого виявлення й лікування.

Антитиреоїдні препарати є основою в лікуванні тиреотоксикозу. Метимазол метаболізується печінкою та виводиться нирками. Немає потреби корегувати дозу метимазолу в пацієнтів з ХХН. Komine та співавт. досліджували фармакокінетику метимазолу у хворих на тНН у неділізні дні, а також його діалізаційну здатність [26]. Вони виявили, що період напіввиведення метимазолу із сироватки крові у хворих на тНН подібний до такого у хворих зі збереженою функцією нирок. Також науковці визначили, що 30-40% метимазолу виводиться під час ГД [26].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Поширеність гіпертиреозу серед пацієнтів з ХХН і тНН порівнянна з такою в загальній популяції.

У пацієнтів з гіпертиреозом ШКФ підвищується на ≈18-25% [27]. Адекватне лікування гіпертиреозу може допомогти виявити пацієнтів з фоновою патологією нирок.

Нелікований гіпертиреоз прискорює прогресування ХХН [28].

Хворим на ХХН не слід корегувати дозу метимазолу.

Існують докази, що 30-40% метимазолу може виводитися під час ГД [26]. Подальші дослідження необхідні для з'ясування особливостей метаболізму та виведення метимазолу в пацієнтів з ХХН/тНН.

Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної РаЙТ хворих на гіпертиреоз і ХХН/тНН.

ВУЗЛИ/РАК ЩЗ ТА РАК НИРОК

Рак ЩЗ та рак нирок являють собою два окремі види злоякісних пухлин, кожна з яких має власну унікальну епідеміологію, чинники ризику та підходи до лікування. Проте бувають випадки, коли ці два види раку можуть співіснувати в одного пацієнта як окремі первинні злоякісні пухлини або як метастази. Карцинома ЩЗ є полігенним захворюванням, яке може співіснувати з іншими злоякісними пухлинами. З погляду чинників ризику рак ЩЗ та рак нирок пов'язані з певними генетичними синдромами. Однак більшість випадків раку ЩЗ та нирок є спорадичними.

Добре відомо, що зовнішнє опромінення та РаЙТ мають потенційний канцерогенний ефект. Обсерваційні дослідження підтвердили підвищення ризику розвитку вторинних пухлин після лікування диференційованого раку ЩЗ [30, 31]. В одному дослідженні з середнім періодом спостереження 8 років установлено, що жінки з диференційованою карциномою ЩЗ мають вищий ризик розвитку другого раку сечостатевої системи та нирок [31].

Subramanian і співавт. у систематичному огляді та метааналізі досліджували стандартизовані показники частоти виникнення інших первинних злоякісних новоутворень в осіб, які вижили після раку ЩЗ, порівняно з особами без раку ЩЗ [30]. Вони продемонстрували, що пацієнти, які вижили після раку ЩЗ, мають підвищений ризик виникнення другої первинної злоякісної пухлини. Це може бути пов'язано зі специфічним лікуванням хвороби або генетичною схильністю. Стандартизований індекс частоти наступних вторинних первинних злоякісних новоутворень слинної залози, шлунка, товстої/прямої кишки, молочної залози, простати, нирок, головного мозку / центральної нервової системи, саркоми м'яких тканин, негоджкінської лімфоми, множинної мієломи, лейкемії, кісток/суглобів і надниркових залоз був значно підвищений.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Рівень захворюваності на рак ЩЗ хворих на ХХН/тНН подібний до такого в загальній популяції.

Пацієнти з папілярним раком ЩЗ та тНН можуть мати вищий рівень агресивних характеристик порівняно з хворими на папілярний рак ЩЗ та збереженою функцією нирок [34].

Зафіксовано значну поширеність вузлів ЩЗ у жінок з тНН порівняно з пацієнтками з нормальною функцією нирок [40].

РАЙТ РАКУ ЩЗ ТА НЕФРОЛОГІЯ

Диференційований рак ЩЗ зазвичай лікується частковою/тотальною тиреоїдектомією з можливою дисекцією лімфатичних вузлів. За пухлин проміжного/високого ризику рекомендується абляційна РаЙТ у разі неповної резекції з метою зменшення рецидиву пухлини та смертності [43]. Ізотоп

радіоактивного 131 йода (РаЙ) випромінює β- та γ-частинки з періодом напіврозпаду близько 8 днів [44]. Після перорального приймання РаЙ 20% дози поглинається тканиною ЩЗ [45]. Решта (до 75%) виводиться переважно із сечею [45]. На сьогодні існують нечисленні дослідження, в яких вивчали ефективність РаЙТ гемодіалізних хворих. Поки що офіційні клінічні настанови не розроблені. Є декілька поодиноких досліджень у цій популяції пацієнтів, які можуть бути використані як настанови [45].

Пацієнти, які перебувають на ГД й отримують РаЙ, стикаються з двома складними ситуаціями. По-перше, через тривалий період напіврозпаду ізотопу, обмежену екскрецію йоду із сечею при НН близькі члени сім'ї й особи, які доглядають за хворими, піддаються підвищеному ризику радіаційного опромінення. По-друге, доступ до добре обладнаного закладу для проведення діалізу в добре захищеному радіаційному відділенні після введення РаЙ надзвичайно обмежений [46]. Вирішальне значення в координації оптимального плану лікування таких пацієнтів має багатодисциплінарна команда із залученням фахівців з ядерної медицини, нефрологів та ендокринологів [46].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Пацієнти з тНН, які перебувають на ГД й отримують РаЙТ із приводу раку ЩЗ, мають підвищений ризик тривалого передавання радіації через обмежену екскрецію йоду із сечею.

Не існує узгоджених рекомендацій щодо дозування та часу введення РаЙ пацієнтам з тНН.

• Період напіввиведення РаЙ у гемодіалізних пацієнтів може бути в 4,5 рази вище порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок [46].

• Існують суперечливі дані щодо використання підвищених/знижених емпіричних доз РаЙ у гемодіалізних хворих на ХХН і рак ЩЗ [46-48]. Більшість досліджень рекомендують використовувати нижчу емпіричну дозу РаЙ.

• Дозиметричні дослідження є оптимальним способом визначення індивідуальних доз РаЙ у гемодіалізних хворих на тНН і рак ЩЗ. Однак цей ресурс є обмеженим.

З метою координації та оптимізації РаЙТ гемодіалізних хворих на тНН і рак ЩЗ краще використовувати багатодисциплінарну команду із залученням фахівців з ядерної медицини, нефрологів, ендокринологів [46].

Необхідні подальші дослідження для вивчення метаболізму, ефективності, екскреції РаЙ в осіб з тНН на ГД.

ВИСНОВКИ

Субклінічний гіпотиреоз значно поширений у пацієнтів з тНН. Хоча механістичний зв'язок між ЩЗ та нирками недостатньо вивчений, дедалі більше доказів підтверджують двоспрямований зв'язок між гіпотиреозом і ХХН. Нелікований гіпотиреоз на тлі НН асоціюється з погіршенням ШКФ. Лікування гіпертиреозу в пацієнтів зі збереженою функцією нирок може допомогти виявити невідому ХХН. Окрім того, нелікований гіпертиреоз значно прискорює розвиток ХХН. Поширеність раку ЩЗ у пацієнтів з ХХН подібна до такої в загальній популяції. Папілярний рак ЩЗ у пацієнтів з тНН має значно вищі агресивні характеристики. Існує нагальна потреба в проведенні подальших досліджень щодо найкращого лікування раку ЩЗ у хворих на НН за допомогою РаЙ. Рекомендується зменшити дозу РаЙ у гемодіалізних хворих на рак ЩЗ на 13-28% [46, 47]. Існує потреба в розробленні рекомендацій щодо дозування та часу проведення абляції раку ЩЗ за допомогою РаЙ у цій групі пацієнтів.

Література

Chehade J.M., Belal H.F. Cross-section of thyroidology and nephrology: literature review and key points for clinicians. J. Clin. Transl. Endocrinol. 2024 Jul 7; 37: 100359. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100359.

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ: ОГЛЯД ТЕРАПЕВТИЧНИХ УТРУЧАНЬ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Ожиріння визначають як надмірне або аномальне накопичення жирової тканини в організмі центрально та підшкірно, що супроводжується ризиками для здоров'я. Протягом минулих декад поширеність ожиріння зростала з величезною швидкістю, чинячи навантаження на світову економіку. Історично ожиріння визначали як підвищення маси тіла щонайменше на 20% від ідеальної маси тіла. У сучасному світі ожиріння діагностується та класифікується лише на підставі визначення індексу маси тіла (ІМТ), що розраховують як масу тіла в кілограмах, поділену на зріст у метрах, піднесений до квадрату. Отже, маса тіла вважається нормальною при ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2, надлишкова маса тіла (НМТ) діагностується при ІМТ у межах 25-29,9 кг/м^2, а ожиріння – при ІМТ ≥30 кг/м^2. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2017 р. налічувалося майже 2 млрд дорослих з НМТ, понад 600 млн з яких мали ожиріння. В Америці поширеність ожиріння зросла з 6,8% у 1980 р. до 22,4% у 2019 р., а в Європі – з 8,4% у 1980 р. до 20% у 2019 р.

Ожиріння являє собою багатофакторну хворобу, спричинену комплексом генетичних і поведінкових чинників і факторів довкілля (рис. 1). Взаємодія між цими чинниками зумовлює складність ожиріння й утруднює його лікування через складний взаємозв'язок між різними генами й іншими факторами ризику: наприклад, способом життя та чинниками довкілля. Хоча особисте генетичне тло людини є одним із ключових факторів, котрі визначають як причину ожиріння, основа цієї хвороби полягає не в генетиці. Доказова база свідчить, що для впливу на масу тіла відповідні гени мають супроводжуватися впливом факторів способу життя та поведінки. Отже, подальше розуміння поширених причин ожиріння й набору ваги є дуже важливим. Нещодавно було ідентифіковано кілька генетичних факторів, які зумовлюють формування схильності до ожиріння, а також кілька генів, які регулюють масу тіла та метаболізм. Наприклад, ген, асоційований з масою жирової тканини й ожирінням, і ген рецептора меланокортину-4 асоціюються з підвищеною масою тіла та призводять до ожиріння; проте слід зауважити, що ожиріння неспроможна спричинити виключно генетика. З іншого боку, в глобальній перспективі одними з причин ожиріння є смартфони, відеоігри, комп'ютери, телевізори та сидячий спосіб життя, поєднаний з нездоровим харчуванням і низьким рівнем фізичної активності. Діти та молоді дорослі, які постійно користуються ґаджетами, зазвичай ведуть неактивний спосіб життя та можуть споживати менше енергії, що порушує сигнальні системи їхнього апетиту й може призводити до переїдання.

Ожиріння підвищує ризик розвитку хронічних хвороб, зокрема цукрового діабету (ЦД) та серцево-судинних захворювань, знижує загальну якість життя, підвищує ймовірність виникнення раку. Наведені факти зумовлюють потребу пошуку ефективного лікування та профілактичних заходів для осіб з НМТ й ожирінням (табл.).

Наразі першою лінією заходів є модифікація способу життя, тобто підвищення фізичної активності та зміна харчування. Деякі пацієнти також можуть потребувати поведінкової терапії. Однак ефективність модифікації способу життя є незначною, крім того, більшість пацієнтів повторно набирають вагу після припинення змін способу життя. Фармакотерапія може застосовуватися сама чи на додачу до модифікації способу життя, але ефективність ліків усе одно є меншою за показники баріатричної хірургії.

Рис. 1. Чинники ризику та наслідки для здоров'я, асоційовані з ожирінням

Автори цього матеріалу провели систематичний огляд літератури в базах даних PubMed, EMBASE, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library (CENTRAL) і Web of Science. Результат огляду представлено в цьому матеріалі.

ТАБЛИЦЯ. Вплив різних фармакотерапевтичних утручань

Орлістат	↓ синтезу холестерину
Аналоги лептину	↓ апетиту, ↑ відчуття насичення
Лоркасерин	↓ апетиту
Римонабант	↓ апетиту
Фентермін/топірамат	↓ апетиту
Сетмеланотид	↓ апетиту
Сибутрамін	↓ апетиту
Агоністи рецепторів ГПП-1, ГПП-1/ГІП, ГПП-1/ГІП/глюкагону	↓ апетиту, ↑ відчуття насичення, ↓ моторної функції шлунка

Примітки. ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; ГІП – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид.

ОРЛІСТАТ

Орлістат пригнічує шлункову й панкреатичну ліпази та знижує прандіальне всмоктування жирів, блокуючи гідроліз тригліцеридів. Відповідно, неперетравлені жири виділяються з фекаліями, що сприяє зниженню споживання калорій і зменшенню маси тіла.

Орлістату притаманна доведена, проте невисока ефективність. Дослідження продемонстрували здатність цього препарату зменшувати інсулінорезистентність, покращувати ліпідний профіль і антропометричні показники. Крім того, орлістат здатен дещо знижувати артеріальний тиск і запобігати розвитку ЦД 2-го типу.

Рекомендована доза орлістату становить 120 мг до 3 разів на добу; препарат треба приймати з їжею. Найпоширенішими побічними ефектами орлістату є світлий колір калових мас, діарея та здуття живота. Існують також дані, що орлістат здатен спричиняти дефіцит жиророзчинних вітамінів.

ЛІРАГЛУТИД

Ліраглутид застосовується для лікування ЦД 2-го типу й ожиріння. Механізм дії цього препарату імітує ефекти природного гормону – глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), який вивільняється в кишківнику у відповідь на вживання їжі. ГПП-1 підсилює глюкозозалежну секрецію інсуліну та пригнічує секрецію глюкагону, модулюючи активність β- й α-клітин підшлункової залози відповідно. Крім того, ліраглутид посилює відчуття насичення та сповільнює спорожнення шлунка (рис. 2). За даними дослідження SCALE, застосування ліраглутиду (3 мг підшкірно 1 раз на тиждень протягом 56 тижнів) сприяло зниженню маси тіла щонайменше на 5% від стартового рівня в 63,2% учасників. У групі плацебо цей показник становив 27,1%. Зниження маси тіла щонайменше на 10% досягли 33,1% пацієнтів групи ліраглутиду та лише 10,6% групи плацебо.

ТИРЗЕПАТИД

Тирзепатид є подвійним агоністом рецепторів ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП). Завдяки подвійному механізму дії тирзепатид забезпечує кращий глікемічний контроль і більший потенціал зниження маси тіла,

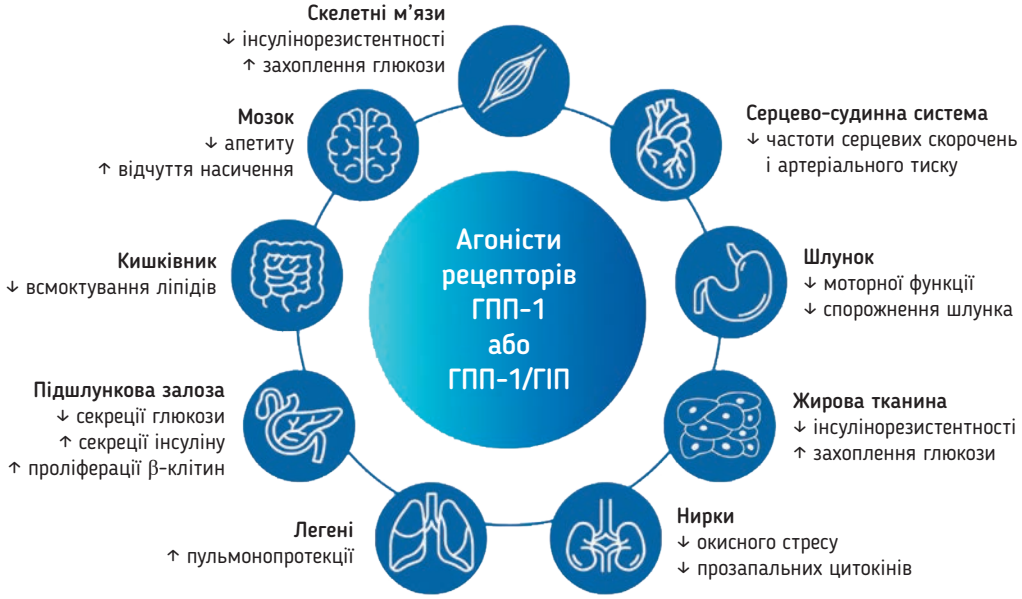


Рис. 2. Механізм дії агоністів рецепторів ГПП-1 і подвійних агоністів рецепторів ГПП-1 і ГІП

ніж агоністи рецепторів ГПП-1 (рис. 2). Препарат уводиться 1 раз на тиждень підшкірно. У серії досліджень SURPASS різні дози тирзепатиду (5, 10 і 15 мг) забезпечували достовірне зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2-го типу порівняно з плацебо, семаглутидом (1 мг), інсуліном деглюдек, інсуліном гларгін і комбінацією плацебо + інсулін гларгін. У середньому зниження ваги становило 7,6; 10,7 та 12,9 кг для тирзепатиду в дозі 5, 10 і 15 мг відповідно.

СЕМАГЛУТИД

Семаглутид належить до агоністів рецепторів ГПП-1 і застосовується в лікуванні ожиріння та ЦД. Його застосовують 1 раз на тиждень. Програма досліджень STEP сформувала доказову базу використання семаглутиду (2,4 мг 1 раз на тиждень) у осіб з ожирінням або НМТ з асоційованими з надлишком ваги ускладненнями. За даними цих досліджень, через 68 тижнів досягається середнє зниження маси тіла на 14,9-17,4% від вихідного рівня. Зниження ваги щонайменше на 10% спостерігалося в 69-79% учасників. Дослідження STEP також продемонстрували покращення таких показників, як обвід талії, ліпідний профіль, артеріальний тиск і С-реактивний білок.

Рекомендації Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2023) радять застосовувати семаглутид упродовж максимум 2 років у осіб з НМТ/ожирінням, які мають щонайменше один асоційований з надлишковою вагою коморбідний стан та індекс маси тіла ≥35 кг/м^2. Пацієнтів з ІМТ у межах 30-34,9 кг/м^2 варто скеровувати до спеціалізованих центрів контролю ваги, де семаглутид призначають лікарі мультидисциплінарної команди.

ПРЕПАРАТИ МИНУЛОГО

Фентермін/топірамат

Цю комбінацію було схвалено Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) у 2012 р. як допоміжний засіб для доповнення модифікації способу життя з метою контролю ваги в осіб з НМТ й ожирінням. Фентермін підвищує вивільнення норадреналіну, пригнічуючи апетит, а також допаміну та серотоніну – нейротрансмітерів, що регулюють апетит і настрій. Своєю чергою, топірамат зменшує відчуття винагороди при отриманні їжі, що сприяє зменшенню її споживання. У низці досліджень комбінація фентермін/топірамат продемонструвала здатність знижувати масу тіла, однак це супроводжувалося підвищеною частотою серцебиття, перепадами настрою, розладами сну та порушенням травлення. У зв'язку з цим у багатьох країнах ця комбінація не отримала дозволу на вихід на фармацевтичний ринок.

Налтрексон/бупропіон

Налтрексон здатний зменшувати споживання їжі та ймовірність неконтрольованого переїдання, однак як монотерапія він не дієвий. Своєю чергою, бупропіон є антидепресантом, побічним ефектом якого є зниження маси тіла. У дослідженні CONTRAVE комбінація налтрексон/бупропіон продемонструвала зіставне зниження ваги порівняно з плацебо, а в дослідженні COR-BMOD додавання цієї комбінації до програми модифікації поведінки забезпечувало достовірно кращий порівняно з плацебо результат

(зниження ваги становило 11,5 та 7,3% вихідного рівня відповідно).

❏ *Сетмеланотид*

Сетмеланотид є анорексигенним препаратом, що діє як агоніст рецепторів меланокортину-4. У 2020 р. FDA схвалило цей засіб для лікування генетично зумовленого ожиріння. Сетмеланотид сприяє відновленню контролю над апетитом, але не корегує проблеми, які спричинили ожиріння. Він показаний особам зі спадковими дефектами гена проопіомеланокортину, рецепторів лептину та пропротеїнової конвертази субтилізину / кексину типу 1.

❏ *Метрелептин*

Цей препарат є аналогом лептину, який було схвалено FDA у 2014 р. як замісний засіб для пацієнтів з гіполептинемією та ліподистрофією. Метрелептин призначається 1 раз на добу підшкірно. Засіб має сприятливий вплив на чутливість до інсуліну та зменшує вираженість стеатозу печінки, проте за його застосування можуть виникати антитіла до лептину, які нейтралізують дію препарату.

❏ *Сибутрамін*

Сибутрамін виступає супресантом апетиту та часто використовується як додаток до модифікації способу життя. Його механізм дії полягає в блокуванні зворотного захоплення нейротрансмітерів (серотоніну, допаміну та норадреналіну), що сприяє зниженню апетиту. Незважаючи на ефективність, повідомлено, що застосування сибутраміну може асоціюватися зі значним серцево-судинним ризиком і потенціалом розвитку інсультів. У зв'язку з цим препарат було відкликано з фармацевтичного ринку.

❏ *Римонабант*

Римонабант являє собою селективний блокатор канабіноїдних рецепторів 1-го типу, які відіграють ключову роль у регуляції апетиту, енергетичного балансу та метаболізму. Продемонстровано, що римонабант знижував уміст аланінамінотрансферази та сприяв зниженню ваги в жінок з ожирінням і синдромом полікістозних яєчників. Проте застосування цього препарату асоціюється з депресивними розладами, коливаннями настрою та суїцидальними намірами. У зв'язку з цим римонабант не застосовують для лікування ожиріння.

❏ *Лоркасерин*

Цей препарат було схвалено для лікування ожиріння або НМТ (за наявності ЦД, дисліпідемії чи артеріальної гіпертензії). Лоркасерин активує серотонінові рецептори гіпоталамуса, пригнічуючи апетит і сприяючи зниженню ваги на 3-5%. У зв'язку з потенційною асоціацією з раковими пухлинами його було відкликано з ринку у 2020 р.

ПРЕПАРАТИ МАЙБУТНЬОГО

Нині досліджуються кілька багатонадійних препаратів центральної та периферичної дії: наприклад, селективний подвійний агоніст рецепторів глюкагону та ГПП-1 сурводутид; потрійний агоніст ГІП, ГПП-1 і рецепторів глюкагону ретатрутид; пероральний непептидний агоніст рецепторів ГПП-1 орфогліпрон; подвійний агоніст ГПП-1 і глюкагону пемвідутид.

ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ

Баріатрична хірургія застосовується для осіб з ІМТ >40 кг/м^2 та осіб з ІМТ >35 кг/м^2 з асоційованими з надлишковою вагою коморбідними станами. Найчастішою процедурою є шунтування шлунка Roux-en-Y. Також застосовуються рукавна гастроектомія та біліопанкреатична диверсія з дуоденальним вимикачем. Баріатричні втручання не лише знижують вагу, а й сприяють ремісії ЦД, однак їхніми недоліками є хірургічні ускладнення та нутритивні дефіцити.

ВИСНОВКИ

Методи лікування, що ґрунтуються на застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1, швидко розвиваються, хоча спочатку зниження ваги було вторинним наслідком застосування цих препаратів у лікуванні ЦД 2-го типу. І лікування агоністами рецепторів ГПП-1, і баріатрична хірургія забезпечують покращення глікемічного контролю й ліпідного профілю та зниження маси тіла, хоча баріатрична хірургія зазвичай має перевагу над фармакотерапією. Слід, однак, зауважити, що баріатрична хірургія являє собою інвазивну процедуру, яка підходить лише певній групі пацієнтів, тому багатонадійним підходом є поєднання фармакотерапевтичних і хірургічних методів, особливо у випадку пацієнтів, які повторно набрали вагу після хірургічного втручання.

Література

Roomy M.A., Hussain K., Behbehani H.M., et al. Therapeutic advances in obesity management: an overview of the therapeutic interventions. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2024; 15: 1364503. doi: 10.3389/fendo.2024.1364503.

ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Провідною причиною серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) є ішемічна хвороба серця. Водночас у світі зростає кількість випадків СН зі збереженою ФВ (СНзберФВ), яка асоціюється з артеріальною гіпертензією, ожирінням, хронічною нирковою недостатністю та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Співіснування ЦД 2-го типу та СН значно підвищує показники смертності й госпіталізації.

Раніше глюкозознижувальні препарати (ГЗП) обирали з огляду на здатність забезпечити оптимальний рівень глікованого гемоглобіну, однак нещодавно акцент змістився на серцево-судинні (СС) і ниркові коморбідності, а також зниження смертності. СС-наслідки застосування ГЗП обов'язково вивчають у клінічних дослідженнях, які зазвичай фокусуються на трьох основних кінцевих точках, так званих значущих СС-подіях (ЗССП): СС-смерті, нефатальному інсульті та нефатальному інфаркті міокарда (ІМ).

У цьому огляді представлено дані щодо впливу ГЗП на профілактику та лікування ЦД (рис. 1).

МЕТФОРМІН

Метформін є першою лінією лікування ЦД 2-го типу з 2005 р. Цей препарат діє в мітохондріях гепатоцитів, знижуючи синтез аденозинтрифосфату, що сприяє підвищенню вмісту аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази. Активація цього біохімічного каскаду пригнічує глюконеогенез у печінці та покращує чутливість до інсуліну. У кишківнику метформін діє на інкретинові рецептори, підсилюючи вивільнення глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Іще один механізм покращення інсуліночутливості – це зниження ліпогенезу в жировій тканині та збільшення захоплення глюкози м'язами.

На початку застосування метформін був протипоказаний у разі СН у зв'язку з незначним ризиком лактоацидозу, пов'язаним з фенформіном. Однак у 2006 р. метформін отримав схвалення Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для застосування при СН. У дослідженні за участю понад 12 тис. пацієнтів на тлі метформіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу й СН спостерігалися нижчі показники захворюваності та смертності.

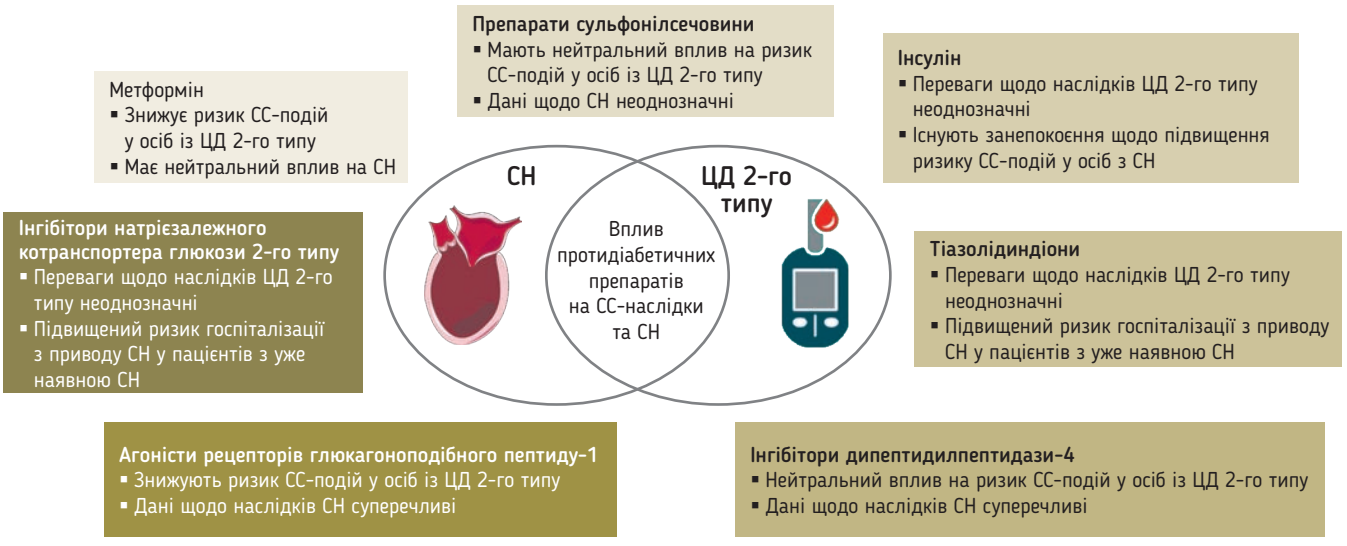


Рис. 1. Вплив ГЗП на наслідки серцево-судинних захворювань і прогноз СН

У різних дослідженнях було продемонстровано здатність метформіну покращувати діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), оптимізувати енергетичний метаболізм міокарда, покращувати міокардіальну мікроциркуляцію, знижувати масу міокарда. Метааналіз 11 обсерваційних досліджень виявив на 22% нижчий ризик смерті від усіх причин і на 13% нижчий ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН, які лікувалися метформіном, порівняно з особами, які отримували інші ГЗП. Цікаво, що в метааналізі за участю понад 22 тис. пацієнтів з СН метформін знижував смертність у осіб з СНзберФВ, не впливаючи на цей показник у хворих на СН зі зниженою ФВ (СНзнижФВ).

Прийняття клінічного рішення

Метформін є препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2-го типу з потенційними перевагами щодо ЗССП та нейтральним впливом на перебіг СН. Обсерваційні дослідження показали, що метформін є безпечнішим за інсулін і препарати сульфонілсечовини (ПСС), але він не рекомендований особам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2.

ПРЕПАРАТИ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ

ПСС є високоефективними ГЗП; цей клас препаратів поділяється на кілька поколінь. Механізм дії ПСС полягає у зв'язуванні з рецепторами плазматичної мембрани β-клітин, що призводить до її деполяризації з вивільненням інсуліну в системний кровообіг. Цей механізм є глюкозонезалежним, тому основним побічним ефектом ПСС є гіпоглікемія.

ПСС нового покоління (гліпізид, гліклазид) зв'язуються з рецепторами зворотно та діють протягом короткого періоду часу, натомість глібурид і глібенкламід є препаратами тривалої дії, застосування котрих може асоціюватися з підвищеним ризиком ІМ. Метааналіз даних понад 167 тис. пацієнтів показав, що вживання глімепіриду та гліклазиду пов'язане зі зниженням ризику смерті від усіх і від СС-причин. Застосування гліклазиду також асоціюється зі зниженням індексованої маси міокарда ЛШ.

За даними дослідження ADVANCE, гліклазид не підвищував частоту ЗССП та ймовірність госпіталізації з приводу СН у осіб із ЦД 2-го типу, хоча деякі обсерваційні дослідження виявили частішу потребу в госпіталізації.

Прийняття клінічного рішення

Оскільки докази щодо ПСС є суперечливими, слід бути обережними при застосуванні цих засобів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН.

ІНСУЛІН

Інсулін сприяє захопленню глюкози міокардіоцитами, впливає на скоротливість серця та функцію судин і має протизапальний ефект.

Докази щодо впливу інсуліну на перебіг СН є суперечливими. Дослідження ORIGIN (n=12 537) не виявило відмінності між базальним інсуліном і плацебо щодо СС-наслідків у пацієнтів з переддіабетом і ЦД 2-го типу. Водночас обсерваційні дослідження виявили підвищений ризик СН на тлі інсулінотерапії. Дослідження CHARM показало, що в пацієнтів з СН, які отримують інсулін, відзначається достовірно вища частота СС-смерті та госпіталізації з приводу СН.

Прийняття клінічного рішення

Іноді пацієнти з ЦД, госпіталізовані з приводу гострої декомпенсованої СН, для адекватного глікемічного контролю потребують застосування інсуліну. Якщо такого контролю можна досягти без інсуліну, слід віддати перевагу іншим ГЗП.

ТІАЗОЛІДИНДІОНИ

Тіазолідиндіонам (ТЗД) притаманні плейотропні ефекти, які спостерігаються через 1 місяць після початку лікування. Недоліком ТЗД є здатність спричиняти затримку рідини (периферичні набряки); цей побічний ефект можна зменшити шляхом застосування нижчих доз ТЗД або комбінування їх з інгібіторами натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) чи агоністами рецепторів ГПП-1 (арГПП-1), які посилюють екскрецію натрію.

Дані щодо безпеки розиглітазону при СН є суперечливими: один метааналіз виявив достовірне збільшення ризику ІМ та СС-смерті на тлі приймання цього препарату, але дослідження RECORD не продемонструвало впливу розиглітазону на СС-захворюваність чи смертність.

Дослідження Pro-active за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу та макроваскулярними хворобами виявило, що піоглітазон асоціювався з меншою кількістю ЗССП, ніж плацебо, проте зі збільшенням поширеності СН. Великий метааналіз (n=20 191) підтвердив підвищення ризику застійної СН на тлі приймання ТЗД порівняно з плацебо чи іншими ГЗП. Щодо впливу піоглітазону на функцію ЛШ також було отримано різні результати.

Прийняття клінічного рішення

Загалом ТЗД протипоказані пацієнтам з СН; лише піоглітазон показаний у разі встановленого діагнозу або дуже високого ризику СС-захворювань (ССЗ)

як терапія другої лінії в поєднанні з іншими препаратами з доведеними СС-перевагами.

ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-4

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) імітують інкретиновий ефект: підвищення вивільнення інсуліну у відповідь на пероральне вживання глюкози, інтенсивність якого перевищує інсулінову відповідь на внутрішньовенне її введення. ДПП-4 являє собою фермент, відповідальний за інактивацію інкретинових гормонів.

Для саксагліптину, алогліптину, ситагліптину та лінагліптину продемонстровано СС-безпеку, але не здатність знижувати СС-ризик. У дослідженні SAVOR-TIMI 53 було показано безпеку саксагліптину стосовно СС-смерті, ІМ та інсульту, однак автори зафіксували неочікуване підвищення ризику госпіталізації з приводу СН. У зв'язку з цим саксагліптин протипоказаний пацієнтам із ЦД 2-го типу та СН. Цікаво, що обсерваційне когортне дослідження, котре включало осіб із ЦД 2-го типу, не виявило погіршення функції чи структури ЛШ у разі додавання саксагліптину до стандартної терапії на 6 місяців.

Отже, великі дослідження та їх метааналізи підтвердили нейтральний вплив іДПП-4 на ССЗ, за винятком саксагліптину, щодо якого існують пересторо ги в контексті СН. У деяких дослідженнях були навіть продемонстровані переваги іДПП-4: наприклад, покращення діастолічної функції на тлі ситагліптину та систолічної – на тлі лінагліптину.

Прийняття клінічного рішення

Загалом іДПП-4 рекомендовані для застосування в комплексному лікуванні ЦД 2-го типу в комбінації з іншими препаратами. У пацієнтів з ССЗ або СН ці препарати слід розглядати лише тоді, коли новіші ГЗП з доведеними СС-перевагами (арГПП-1, іНЗКТГ-2) протипоказані або пацієнт їх не переносить.

АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1

арГПП-1 (ексенатид, ліксисенатид, ліраглутид, дулаглутид, семаглутид) є високоефективними ГЗП, які посилюють інкретиновий ефект. Для цих препаратів продемонстровано не лише СС-безпеку, а й здатність знижувати ризик СС-смерті, нефатального ІМ і нефатального інсульту. Цей сприятливий ефект не залежав від фонового застосування метформіну.

У дослідженні LEADER для ліраглутиду було продемонстровано здатність достовірно зменшувати ймовірність ЗССП у пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від наявності СН. Ліраглутид знижував показник СС-смертності на 22%, а смертності від усіх причин – на 15%; вплив на частоту госпіталізацій із приводу СН був нейтральним. Дослідження SUSTAIN-6 і REWIND підтвердили СС-переваги на тлі застосування семаглутиду та дулаглутиду відповідно. Загалом більшість досліджень довели сприятливий вплив арГПП-1 на ризик ЗССП у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ССЗ. Що стосується СН, то переважно виявлявся нейтральний і сприятливий вплив на ризик госпіталізації з цього приводу, крім дослідження SUSTAIN-6, у якому на тлі семаглутиду спостерігався підвищений ризик госпіталізації.

Для арГПП-1 було продемонстровано сприятливий вплив на діастолічну функцію ЛШ, найвираженішим цей ефект є в ліраглутиду. Проте в дослідженні FIGHT ліраглутид не знижував ризику госпіталізації з приводу СН або смерті в пацієнтів з гострою декомпенсованою СН, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу навіть асоціювався з більшою частотою загострень СН. Подібні результати було отримано й у дослідженні LIVE.

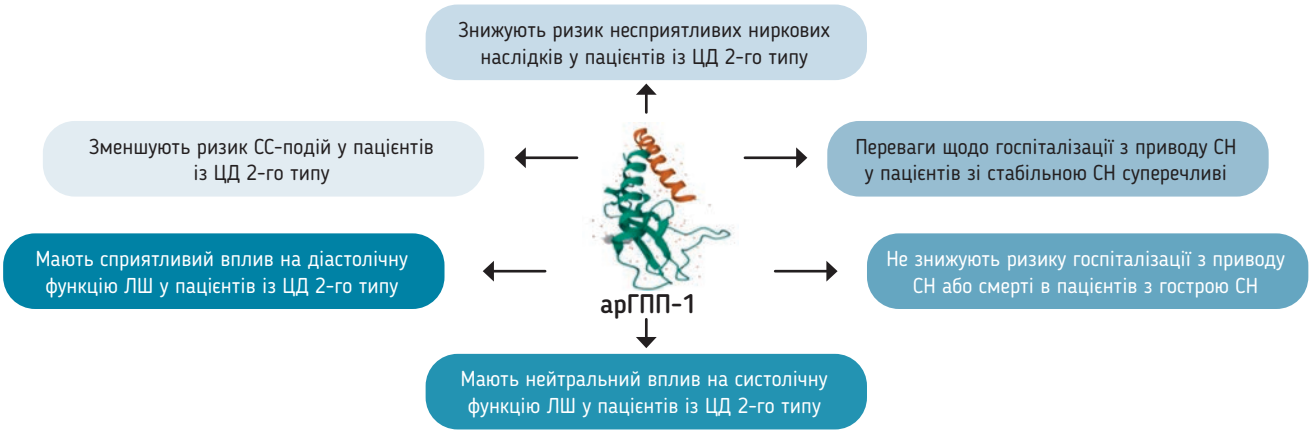


Рис. 2. Вплив арГПП-1 на серцево-судинні наслідки та СН

Прийняття клінічного рішення

арГПП-1 знижують ризик СС-смерті, нефатального ІМ і нефатального інсульту в пацієнтів із ЦД 2-го типу та численними СС-чинниками ризику або встановленим діагнозом ССЗ, водночас маючи нейтральніший вплив на госпіталізацію з приводу СН (рис. 2). За даними більшості досліджень, у пацієнтів з СНзнижФВ лікування арГПП-1 може збільшувати ризик побічних ефектів, але в осіб без анамнезу СН застосування арГПП-1 здатне запобігти розвитку СН.

ІНГІБІТОРИ НЗКТГ-2

іНЗКТГ-2 привертають значний інтерес науковців, оскільки значно покращують наслідки лікування для СС-системи та нирок незалежно від наявності ЦД. Ці препарати знижують уміст глюкози в плазмі крові інсулінонезалежним способом, підвищуючи глюкозурію.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME уперше було продемонстровано сприятливий вплив емпагліфлозину на ризик СС-смерті, нефатального ІМ і нефатального інсульту, а також на ймовірність госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ССЗ порівняно з плацебо. Через 3 роки спостереження додавання емпагліфлозину до стандартної терапії знижувало кількість ЗССП на 14%, смертність від усіх причин – на 32%, СС-смертність – на 38%, а частоту госпіталізації з приводу СН – на 35%.

Канагліфлозин знижував кількість ЗССП на 14%, а ймовірність госпіталізації з приводу СН – на 33%, але зниження загальної та СС-смертності не досягло рівня значущості. Подібні результати було отримано для дапагліфлозину в дослідженні DECLARE-TIMI 58: цей препарат знижував імовірність госпіталізації з приводу СН, але не кількість ЗССП і не показники смертності.

іНЗКТГ-2 достовірно зменшували ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ССЗ (вторинна профілактика); дапагліфлозин був також дієвим у цьому контексті для осіб високого ризику ССЗ (первинна профілактика). Для цих препаратів були проведені дослідження, покликані прицільно визначити їхній вплив на перебіг СНзнижФВ. У дослідженні DAPA-HF було з'ясовано, що додавання дапагліфлозину до стандартної терапії через 1,5 року достовірно знижує сумарну ймовірність погіршення СН та СС-смерті на 26% порівняно з плацебо. Дослідження EMPEROR-Reduced продемонструвало схожий ефект (зниження на 25%) для емпагліфлозину. Цікаво, що ця закономірність відзначалася й у пацієнтів із ЦД 2-го типу, й у осіб без нього. У дослідженні EMPEROR-Reduced вплив емпагліфлозину на загальну та СС-смертність був нейтральним, що може бути зумовлено популяцією дослідження (пацієнти з високим рівнем натрійуретичного пептиду та нижчою ФВ ЛШ). Сприятливий вплив емпагліфлозину на перебіг СНзнижФВ у осіб з гострою декомпенсованою СН із ЦД 2-го типу чи без нього було продемонстровано в дослідженні EMPA-RESPONSE-AHF. Застосування емпагліфлозину асоціювалося зі зниженням ризику госпіталізації з приводу СН та СС-смерті й у осіб з СНзберФВ (за даними дослідження EMPEROR-Preserved). Дапагліфлозин теж запобігав погіршенню стану пацієнтів з СНзберФВ незалежно від наявності ЦД. У зв'язку з цим іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин і дапагліфлозин) рекомендовані пацієнтам із симптоматичною СНзберФВ та СН з помірно зниженою ФВ у поєднанні з діуретиками для уникнення затримки сечі.

Загалом іНЗКТГ-2 запобігають погіршенню перебігу СН і знижують СС-смертність у пацієнтів з СН незалежно від ФВ ЛШ, наявності ЦД чи хронічної хвороби нирок. Для іНЗКТГ-2 продемонстровано перевагу над іДПП-4 у зниженні ризику більшості серцево-ниркових кінцевих точок і над арГПП-1

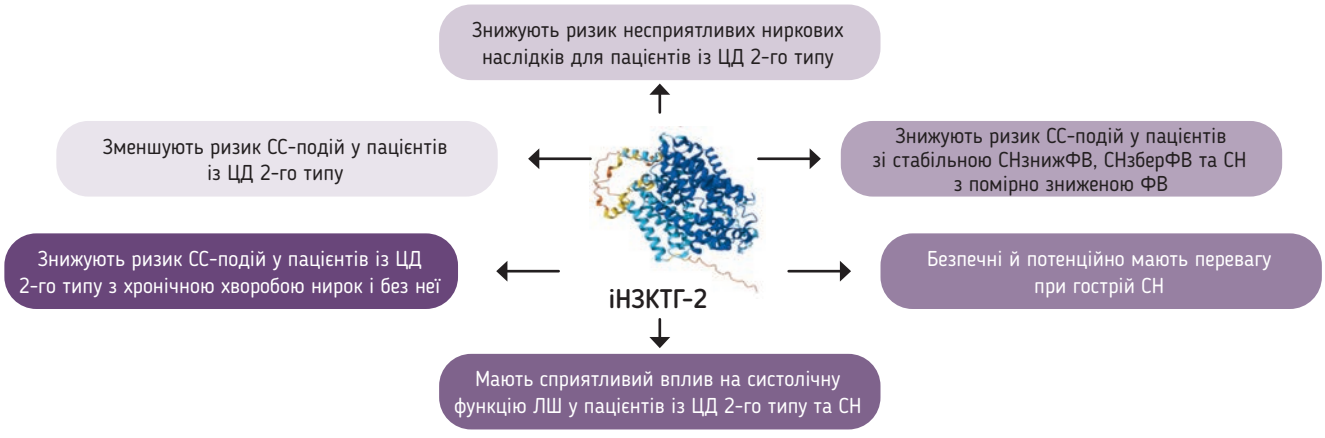


Рис. 3. Вплив іНЗКТГ-2 на серцево-судинні наслідки та СН

у зниженні ризику госпіталізації з приводу СН (рис. 3).

У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях прицільно вивчався вплив іНЗКТГ-2 на структуру та функцію серця. Було виявлено, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНзнижФВ лікування емпагліфлозином протягом 36 тижнів сприяло регресу ремоделювання ЛШ. У дослідженні EmDia емпагліфлозин зменшував діастолічну дисфункцію ЛШ і знижував його масу в пацієнтів із ЦД 2-го типу, включаючи осіб з СНзберФВ, але дослідження REFORM не виявило для дапагліфлозину аналогічного сприятливого впливу в осіб із ЦД 2-го типу та СНзнижФВ. Нещодавній метааналіз підтвердив покращення діастолічної функції під впливом іНЗКТГ-2. Цікаво, що тенденція до зниження маси міокарда й об'єму ЛШ, а також покращення функції ЛШ була вираженішою в пацієнтів з СНзнижФВ.

КОМБІНАЦІЯ ІНЗКТГ-2 Й АРГПП-1

Обидва ці класи ГЗП продемонстрували сприятливий вплив на СС-систему переважно за рахунок механізмів, не пов'язаних із глюкозознижувальним ефектом. Відповідно, їх комбінація потенційно чинить комплементарну чи синергетичну дію в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ССЗ або високим СС-ризиком.

За даними аналізу *post hoc* результатів дослідження EXSCEL, сумісне призначення ексенатиду й іНЗКТГ-2 знижувало ризик ЗССП порівняно з монотерапією ексенатидом передусім за рахунок СС-смертності. Паралельного підвищення ризику гіпоглікемії не відзначалося. Результати великого ретроспективного когортного дослідження за участю близько 2 млн пацієнтів із ЦД 2-го типу показали, що комбіноване лікування арГПП-1 та іНЗКТГ-2 асоціюється з достовірно нижчим ризиком смерті від усіх причин порівняно з монотерапією. Ця комбінація також покращувала показники функції міокарда ЛШ порівняно з монотерапією арГПП-1, іНЗКТГ-2 й інсуліном, особливо в осіб з СН та ФВ ЛШ <55%. На додачу застосування комбінації арГПП-1 та іНЗКТГ-2 асоціювалося з нижчим ризиком розвитку СН порівняно з монотерапією чи застосуванням інших комбінацій ГЗП, демонструючи ефективну первинну профілактику СН.

Нещодавній метааналіз A.R. Singh та R. Singh (2022) не виявив переваг комбінації арГПП-1 та іНЗКТГ-2 над монотерапією препаратом будь-якого з цих класів, але зафіксував зниження ризику госпіталізації з приводу СН порівняно з монотерапією.

Наразі результати масштабних досліджень щодо кардіоренальних наслідків застосування цієї комбінації препаратів та її впливу на смертність відсутні, проте вже зафіксовано багатонадійні сприятливі впливи поєднання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 стосовно СНзберФВ. Що стосується СНзнижФВ, то існують певні пересторогі щодо арГПП-1, які ґрунтуються на результатах досліджень FIGHT і LIVE; у зв'язку з цим сумісне застосування іНЗКТГ-2 й арГПП-1 має проводитися з обережністю та в індивідуальному порядку.

ПРИЗНАЧЕННЯ ГЗП ВІДПОВІДНО ДО НАЯВНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Загальні рекомендації Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця / Американського товариства СН (ACC/AHA/HFSA), Європейської асоціації з вивчення діабету / Американської діабетологічної асоціації (EASD/ADA) та Європейського товариства кардіологів (ESC) стосовно протидіабетичних препаратів у пацієнтів із ЦД та СН представлено на рисунку 4.

- Метформін залишається препаратом першої лінії, який слід застосовувати в поєднанні

Рис. 4. Показання до застосування протидіабетичних препаратів за різних фенотипів СН відповідно до наявних рекомендацій

з модифікацією способу життя в пацієнтів із ЦД 2-го типу без кардіоренальних коморбідних станів. У контексті ниркових та СС-наслідків переваги продемонстрували нові класи ГЗП (іНЗКТГ-2 й арГПП-1), які зменшують ризик ЗССП, смертність і ймовірність госпіталізації з приводу СН незалежно від застосування метформіну. У зв'язку з цим саме ці препарати слід розглядати як першу лінію в осіб з установленим діагнозом ССЗ, СН, хронічною хворобою нирок або високим СС-ризиком незалежно від застосування ними метформіну. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та стабільною СН застосування метформіну з глюкозознижувальною метою можна продовжувати, якщо ШКФ становить >30 мл/хв/1,73 м^2, але цього препарату слід уникати в нестабільних або госпіталізованих пацієнтів з СН.

- Для ПСС у аспекті СС-безпеки та ризику госпіталізації з приводу СН було отримано суперечливі результати. У зв'язку з цим у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН застосування ПСС слід розглядати лише в разі незадовільного глікемічного контролю за допомогою альтернативних засобів; призначати ПСС слід з обережністю.
- Інсулін слід розглядати в пацієнтів із ЦД та декомпенсованою СН.
- Що стосується ТЗД, то піоглітазон можна розглядати як терапію другої лінії в пацієнтів з дуже високим СС-ризиком або встановленим діагнозом ССЗ, якщо досягти глікемічних цілей за допомогою попереднього лікування не вдалося чи нові класи препаратів протипоказані. Однак загалом ТЗД (піоглітазон і розиглітазон) протипоказані пацієнтам із ЦД 2-го типу з високим ризиком або встановленим діагнозом СН у зв'язку зі здатністю збільшувати поширеність цього стану.
- іДПП-4 (ситагліптин і лінагліптин) продемонстрували нейтральний вплив на ризик госпіталізації з приводу СН і ЗССП; їх можна розглядати для лікування ЦД у пацієнтів з СН. Ризик госпіталізації підвищував лише саксагліптин, тому він не рекомендований особам із ЦД 2-го типу з СН або ризиком розвитку СН. Утім, консенсус ACC/AHA/HFSA рекомендує уникати застосування іДПП-4 при СН стадії B та вище.
- арГПП-1 рекомендовано застосовувати в пацієнтів із ЦД 2-го типу з установленим діагнозом ССЗ або без нього незалежно від використання інших ГЗП чи глікемічних цілей. У пацієнтів з дуже високим ризиком ССЗ (вік >55 років, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, ожиріння або альбумінурія) чи встановленим діагнозом ССЗ для зниженням ЗССП слід використовувати арГПП-1 з доведеними СС-перевагами. арГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, ексенатид, семаглутид і дулаглутид) мають нейтральний вплив на госпіталізацію з приводу СН і можуть розглядатися як альтернативне лікування ЦД у пацієнтів з СН. Водночас доцільно уникати арГПП-1 у осіб з СНзниженоюФВ та нещодавньою декомпенсацією СН чи гострою СН.
- іНЗКТГ-2 рекомендовані пацієнтам із ЦД 2-го типу з або без ССЗ, СН або хронічної хвороби нирок (ШКФ >20 мл/хв/1,73 см^2) з метою зниження ЗССП та покращення наслідків з боку нирок незалежно від застосування інших ГЗП або глікемічних цілей. Зокрема, пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або СН незалежно від ФВ ЛШ рекомендовано застосовувати дапагліфлозин, емпагліфлозин і сотагліфлозин для зниження ризику госпіталізації з приводу СН та СС-смертності.

ВИСНОВКИ

Пацієнти з переддіабетом або ЦД мають підвищений ризик розвитку СНзбереженоюФВ та СНзниженоюФВ, і навпаки: СН підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу. Прогноз СН є набагато гіршим у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з особами без діабету. Сучасні протидіабетичні препарати мають не лише ефективно контролювати рівень глюкози крові, а й демонструвати СС-безпеку. Для нових класів препаратів, іНЗКТГ-2 й арГПП-1, було підтверджено разючі СС-переваги, зокрема в зниженні ризику госпіталізації з приводу СН та СС-смерті; також ці препарати продемонстрували сприятливий вплив на функцію серця. Загалом вибір ГЗП має бути індивідуалізованим, з урахуванням особистих уподобань пацієнта, коморбідних станів, наявності ренозахисного ефекту, кількості побічних ефектів та СС-переваг.

Література

Nikolaidou A., Ventoulis I., Karakoulidis G., et al. Hypoglycemic drugs in patients with diabetes mellitus and heart failure: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2024; 60 (6): 912. doi: 10.3390/medicina60060912.

ЗРОСТАННЯ МІКРОПРОЛАКТИНОМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ З АПОПЛЕКСІЄЮ ПУХЛИНИ ГІПОФІЗА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Пролактиноми є найпоширенішим підтипом аденом гіпофіза й одним із провідних етіологічних факторів, відповідальних за аменорею та безпліддя в жінок. Основний терапевтичний підхід передбачає використання агоністів дофаміну, які ефективно відновлюють фертильність. У разі мікропролактином імовірність симптоматичного збільшення пухлини під час вагітності надзвичайно низька та становить лише 2,4%. Представлено клінічний випадок мікропролактиноми, яка збільшилася під час вагітності внаслідок апоплексії пухлини гіпофіза.

Пролактиноми – це пухлини, які утворюються з лактотрофних клітин гіпофіза та є найпоширенішими аденомами гіпофіза, що становлять 40-50% випадків. Вони частіше трапляються в жінок віком від 25 до 35 років, при цьому більшість з них є мікропролактиномами (менш як 10 мм) [1, 2].

Частим наслідком цих пухлин є безпліддя, оскільки гіперпролактинемія впливає на секрецію гонадотропін-рилізинг-гормону, фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів. Окрім того, підвищений рівень пролактину перешкоджає утворенню жовтого тіла й секреції прогестерону. Усе зазначене призводить до аменореї, безпліддя та гіпогонадизму [2-5].

Ефективне лікування агоністами дофаміну, як-от бромокриптин і каберголін, у більшості випадків може зменшити гіперпролактинемію та гіпогонадизм, одночасно забезпечуючи зменшення розміру пухлини, таким чином сприяючи настанню вагітності [4-8]. Після настання вагітності приймання агоністів дофаміну зазвичай припиняють, і пацієнтка перебуває під ретельним клінічним спостереженням. У разі мікропролактином ризик симптоматичного збільшення пухлини під час вагітності дуже низький (2,4%) з мінімальним зростанням максимального діаметра аденоми, який здебільшого не перевищує 10 мм.

Апоплексія гіпофіза під час вагітності є надзвичайно рідкісною, з поширеністю 1 на 10 тис. вагітностей [9-11]. Вона проявляється як гострий клінічний синдром, який виникає внаслідок інфаркту пухлини або крововиливу, що спричиняє раптове збільшення розміру.

ПРЕЗЕНТАЦІЯ ВИПАДКУ

У 29-річної жінки з Венесуели в анамнезі була діагностована гіперпролактинемія. З моменту переїзду в Уругвай 5 років тому вона не перебувала під наглядом і не проходила жодного лікування. Жінка звернулася до лікарні з 3-річною історією аменореї та сильним бажанням завагітніти. Вона заперечувала наявність галактореї чи головних болів і не приймала жодних ліків на момент консультації.

Рівень пролактину був підвищений до 157,4 нг/мл (нормальний контрольний діапазон: 4,8-23,3 нг/мл). Функції печінки та нирок, а також рівень тиреотропного гормону були в межах норми. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза після введення гадолінію виявила гіпоінтенсивну ділянку на Т1-зважених зображеннях розміром 3×4,6×3,7 мм, що відповідає мікроаденомі. Ніжка гіпофіза мала незначне відхилення вліво (рис. 1).

Було розпочато початкове лікування бромокриптином у дозі 5 мг, але рівень пролактину продовжував зростати, досягнувши 212 нг/мл. Згодом пацієнтку було переведено на каберголін з титруванням дози до 1 мг на тиждень.

Вагітність була успішно досягнута при зниженні рівня пролактину до 49 нг/мл, що зумовило припинення приймання каберголіну. На 17-му тижні вагітності з'явилися постійні головні болі, а також погіршилася гострота зору.

МРТ гіпофіза без контрасту продемонструвала збільшення аденоми гіпофіза розміром 12×19×11 мм з розширенням у супраселярну цистерну та стисненням перехрестя зорового нерва. Гіпофізарну ніжку більше не було видно, і не було жодних ознак інвазії кавернозного синуса; проте спостерігалася внутрішньопухлинна кровотеча (рис. 2).

На 26-му тижні вагітності рівні кортизолу та тиреоїдних гормонів були в межах норми. Лікування каберголіном було відновлено з поступовим підвищенням дози до 2 мг на тиждень. Офтальмологічне обстеження підтвердило двобічну скроневу геміанопсію.

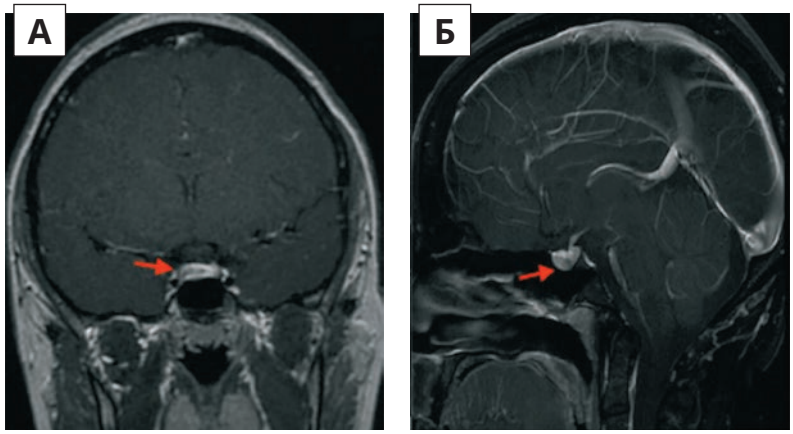


Рис. 1. МРТ гіпофіза з контрастом: А – Т1-корональне зображення; Б – Т1-сагітальне зображення (червоною стрілкою позначена мікроаденома 3×4,6×3,7 мм)

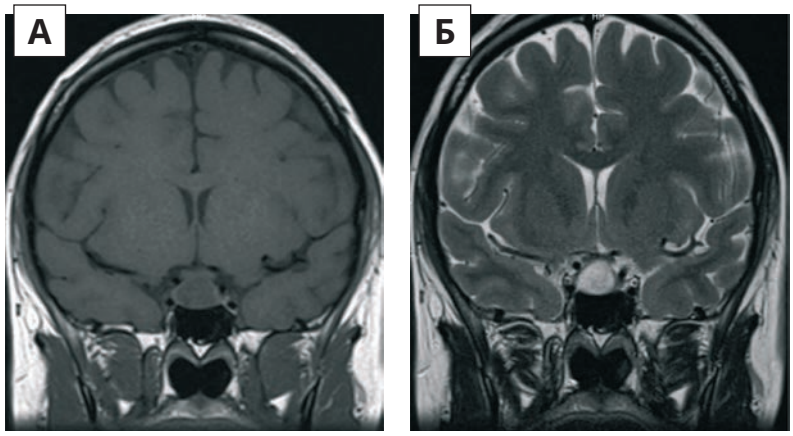


Рис. 2. МРТ гіпофіза без контрасту: А – Т1-корональне зображення; Б – Т2-корональне зображення (спостерігається збільшення розмірів пухлини 12×19×11 мм із внутрішньопухлинною кровотечею)

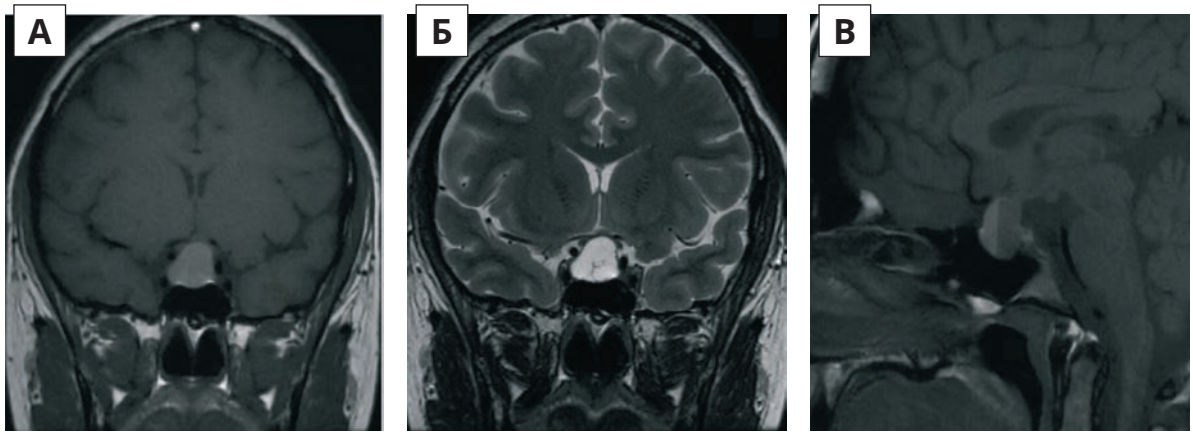


Рис. 3. МРТ без контрасту: А – Т1-корональне зображення; Б – Т2-корональне зображення; В – Т1-сагітальне зображення (спостерігається збільшення розмірів пролактиноми до 17×21×13 мм, що стискає хіазму; рівень рідини на знімку підвищений, на Т1 – гіперінтенсивний, що вказує на кровотечу)

Враховуючи постійні головні болі та відсутність значного покращення гостроти зору, контрольну МРТ без контрастування було призначено на 35-му тижні вагітності. Сканування виявило подальше збільшення аденоми до 17×21×13 мм, що супроводжувалося крововиливом у гіпофізі (рис. 3).

Показники функції щитоподібної залози та рівні кортизолу залишалися в межах норми.

У співпраці з акушерською бригадою було ухвалено рішення виконати плановий кесарів розтин після завершення 39-го тижня вагітності. Новонароджений хлопчик мав масу тіла при народженні 3686 г, довжину – 51 см та окружність голови 36,5 см, що відповідає гестаційному віку. Перинатальних ускладнень не спостерігалося; мати з дитиною були виписані з лікарні через 72 години після народження. Через компресію

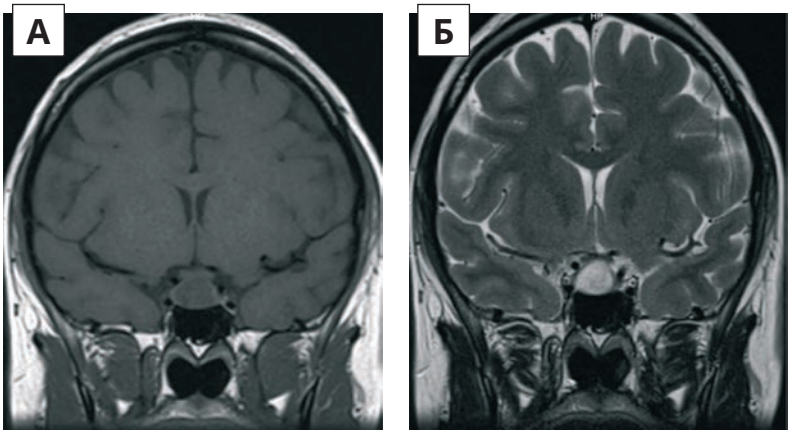


Рис. 4. МРТ гіпофіза з контрастом: А – Т1-корональне зображення; Б – Т1-сагітальне зображення (жодних ознак пролактиноми не зафіксовано)

хіазми грудне вигодовування не було розпочато, а терапію агоністами дофаміну було продовжено. Згодом у пацієнтки відновилися регулярні менструальні цикли, рівень пролактину нормалізувався й не було жодних ознак залишків пухлини на МРТ (рис. 4).

ОБГОВОРЕННЯ

Виникнення крововиливу або інфаркту в пухлині гіпофіза, відоме як апоплексія гіпофіза, є рідкісним і потенційно небезпечним для життя ускладненням, яке часто має серйозні наслідки, включно з дефіцитом гормональної системи, що походить від гіпофіза [2]. Розрахункова поширеність цього захворювання становить ~6,2 випадку на 100 тис. осіб у загальній популяції, з дещо вищою поширеністю (1 на 10 тис.) у вагітних [9-11]. У підгрупі пролактином поширеність апоплексії гіпофіза становить приблизно 6,8%, причому вища частота спостерігається при макропролактиномах (20,3%) порівняно з мікропролактиномами (3,1%) [12].

Вагітність є визнаним фактором ризику розвитку апоплексії гіпофіза. Цей підвищений ризик можна пояснити збільшенням кровотоку та гормональною стимуляцією гіпофіза, що призводить до збільшення як самого гіпофіза, так і будь-яких попередніх пухлин [13]. Окрім того, під час вагітності кровопостачання гіпофіза може бути порушене через розширення лактотрофних клітин і, як наслідок, стиснення кровоносних судин [14]. Інші сприятливі фактори включають артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, припинення терапії агоністами дофаміну, травми голови, застосування естрогенної терапії й антикоагулянтів [9].

Було задокументовано 48 випадків апоплексії гіпофіза під час вагітності, причому лише дев'ять із цих випадків стосувалися пацієнток з мікропролактиномами, як у представленому клінічному випадку [9, 16, 17].

Апоплексія гіпофіза має тенденцію виникати частіше протягом другого та третього триместрів вагітності [9, 16]. У всіх випадках, пов'язаних з мікропролактиномами, приймання агоністів дофаміну було припинено після підтвердження вагітності. Найпоширенішими початковими симптомами були раптові сильні головні болі, які часто супроводжувалися розладами зору.

У разі сильних головних болів, які не піддаються лікуванню, доцільно виконати МРТ без контрасту та гормональні дослідження для оцінювання потенційного дефіциту гормонів гіпофіза. У пацієнтки з презентованого клінічного випадку, незважаючи на виявлення крововиливу в гіпофіз, інші гормональні осі гіпофіза залишалися незмінними, на що вказували нормальні рівні кортизолу та вільного тироксину, тому не було потреби в екзогенних добавках.

У ситуаціях, коли неврологічний статус погіршується, може знадобитися хірургічна декомпресія, зазвичай протягом другого триместру [2, 5]. Оптимальне лікування має здійснюватися міждисциплінарною командою, включно з ендокринологом, офтальмологом і нейрохірургом, і пристосовуватися до індивідуальних особливостей пацієнта [13]. Основною метою є полегшення симптомів і усунення компресії зорового шляху.

У Сполученому Королівстві настанови щодо лікування апоплексії гіпофіза рекомендують хірургічне втручання у випадках, коли виявляються значні офтальмологічні ознаки або знижений рівень свідомості. Крім того, запропоновано розпочинати стероїдну терапію емпірично для гемодинамічно нестабільних пацієнтів. Також можна розглянути можливість стероїдної терапії для стабільних пацієнтів з ранковим рівнем кортизолу нижче 19 мкг/дл [18].

Хірургічні втручання під час вагітності були задокументовані у 12 випадках (48%), тоді як решту випадків лікували консервативно. Консервативне лікування зазвичай передбачає використання агоністів дофаміну та замісну гормональну терапію, якщо це вважається необхідним. Важливо, що більшість зареєстрованих випадків завершилися доношеними

вагітностями, при цьому всі новонароджені мали добре здоров'я [9, 16].

Що стосується лікування мікропролактином під час вагітності, то поточні настанови рекомендують припинити лікування агоністами дофаміну після підтвердження вагітності. Це пов'язано з тим, що зазначені препарати можуть проникати крізь плацентарний бар'єр і потенційно впливати на плід [1].

Серед доступних агоністів дофаміну бромокриптин пройшов численні дослідження та продемонстрував сприятливий профіль безпеки. Дослідження показали, що частота спонтанних абортів, вад розвитку плода та змін у постнатальному розвитку порівнянна з такою в здорових жінок [2, 4].

Каберголін, який має довший період напіввиведення, також має сприятливий профіль безпеки під час вагітності, але кількість відповідних досліджень є меншою порівняно з бромокриптином.

Щодо подальшого спостереження за пролактиномами під час вагітності, то рекомендується клінічний моніторинг пацієнток у кожному триместрі. Вимірювання рівня пролактину під час вагітності не є доцільним, оскільки фізіологічно його рівні можуть підвищуватися до 10 разів порівняно з нормальним діапазоном, при цьому рівні наприкінці вагітності сягають ~200 нг/мл [1, 2, 6]. Зазначене фізіологічне збільшення пояснюється проліферацією лактотрофних клітин та їхньою гіперплазією, що призводить до збільшення гіпофіза, розміри якого можуть сягати 11,8 мм наприкінці вагітності й одразу після пологів. Гормональний сплеск опосередковується плацентарним естрогеном, що стимулює мітотичну активність лактотрофних клітин і синтез пролактину [5, 6].

Рутинні МРТ-дослідження також не рекомендуються, якщо пацієнтка не має симптомів, що вказують на ріст аденоми, як-от головний біль або порушення гостроти зору, оскільки симптоматичне зростання мікропролактином є рідкісним явищем під час вагітності [1, 3]. Ризик значного збільшення розмірів пухлини низький, ускладнення мікропролактином, як-от головний біль або здавлення перехрестя зорового нерва чи ніжки гіпофіза, виникають менш ніж у 5% випадків [5, 6]. Навпаки, макропролактиноми несуть вищий ризик симптоматичного росту з частотою до 30% [4, 5].

У випадках, коли виникають клінічні підозри щодо росту пухлини, потрібно виконати МРТ без контрасту. Якщо ріст пухлини підтверджено, зазвичай рекомендується лікування бромокриптином [1, 4]. У представленому клінічному випадку каберголін був відновлений, оскільки пацієнтка не реагувала задовільно на бромокриптин до вагітності. Важливо, що сучасна література не вказує на будь-яку додаткову шкоду для плода в таких випадках. Якщо після поновлення лікування агоністами дофаміну розмір пухлини не зменшується або симптоми, спричинені мас-ефектом, зберігаються, хірургічне втручання в другому триместрі є доцільним варіантом. Також можна розглянути пологи, якщо вагітність близька до кінцевого терміну [1, 10].

Грудне вигодовування вважається безпечним для пацієнток, які не отримують агоністи дофаміну. Однак воно не рекомендоване жінкам із пролактиномами, які стискають перехрестя зорового нерва, чи в разі, коли застосування агоністів дофаміну під час вагітності було визнано необхідним (як у презентованому клінічному випадку) [4, 5]. Після пологів рівень пролактину швидко знижується, хоча в період лактації він залишається підвищеним. За наявною інформацією, грудне вигодовування не пов'язане зі збільшенням розміру пухлини [5].

Рекомендоване подальше спостереження включає дослідження пролактину та МРТ через 2 місяці після пологів [4]. Цікаво, що вагітність сприяє ремісії гіперпролактинемії при мікропролактиномах, імовірно, через автоінфаркт пухлини [19, 20]. У разі досягнення ремісії та припинення лікування агоністами дофаміну необхідний регулярний моніторинг протягом щонайменше 5 років [3]. Фактори, що сприяють ремісії, охоплюють старший вік матері, нижчий рівень пролактину на момент діагностики та після пологів, а також менший розмір аденоми на момент діагностики [21].

ВИСНОВКИ

Поточні настанови рекомендують припинити лікування мікропролактиномами агоністами дофаміну після підтвердження вагітності. Попри те що ймовірність симптоматичного збільшення розміру мікропролактиноми під час вагітності є надзвичайно низькою, залишається вкрай важливим здійснювати клінічне спостереження, щоб за потреби швидко виявити це потенційне ускладнення.

Література

Introini L., Silva J., Risso M., Mendoza B., Pineyro M.M. Microprolactinoma growth during pregnancy with pituitary tumor apoplexy: case report and review of the literature. Case Rep. Endocrinol. 2025: 2490132. doi: 10.1155/crie/2490132.

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ ЗРОЗУМІЛИМ, ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

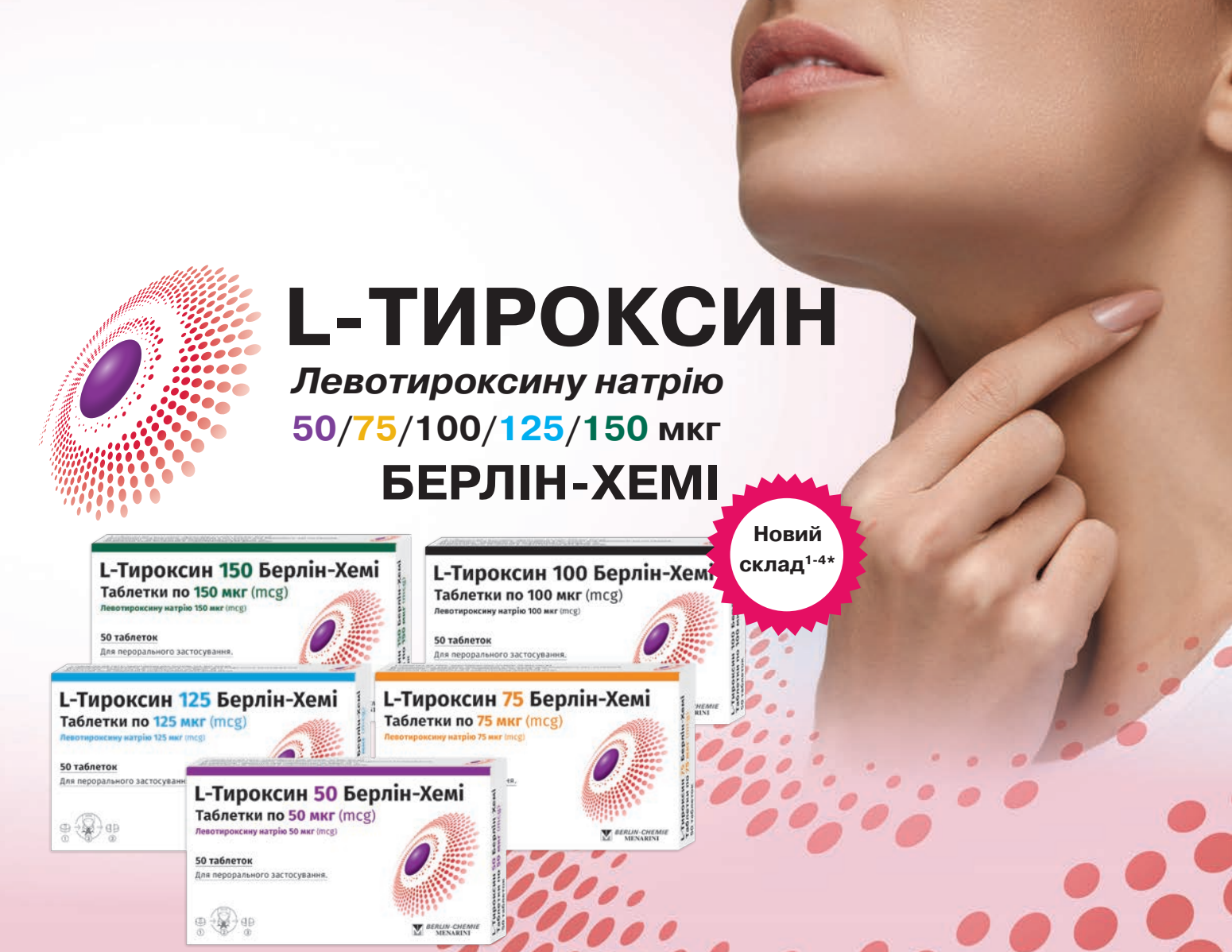
Ексклюзивно

Професійно

Сучасно

ПРОСТІ АЛГОРИТМИ ВАШИХ ДІЙ ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ

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



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

Новий склад[1-4]*

Стабільність дози[5] проти гіпотиреозу[1-4]

- **Оригінальний препарат[5]**
- **Висока стабільність у будь-якому кліматі[5]**
- **Жодних додаткових застережень для пацієнтів[1-4,6,7]**
- **Без компонентів тваринного походження[1-4]**
- **Таблетку можна розділити на рівні дози[1-4]**

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/ L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/02 і № UA/8133/01/01, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/05

Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання**. Доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг); як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкардит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції**. Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози**. Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник**. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en. 6. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 зі змінами. Доступний за посиланням https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340. 7. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). Доступний за посиланням: https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use

* зміна складу таблеток в частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
UA-Thy-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 21.01.2025.

BERLIN-CHEMIE MENARINI