№ 6 (31) / 2026

ЕндоPractice

Освітньо-практичний журнал

- *Рекомендації ADA/EASD «Ведення цукрового діабету 2-го типу (2026)»: ключові положення*
- *Дослідження PERSON продемонструвало покращення кардіометаболічного здоров'я внаслідок дієтичного втручання за фенотипом тканиноспецифічної інсулінорезистентності*
- *Оновлений консенсус Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE): алгоритми ведення цукрового діабету 2-го типу*

Вітапромпт® B12

Лікування різних форм дефіциту вітаміну B12

МАКСИМУМ
В КОЖНІЙ ФОРМІ



ДВІ ФОРМИ:
ТАБЛЕТКИ І АМПУЛИ

50 ТАБЛЕТОК / 5 АМПУЛ

МОЖНА ДІЛИТИ УПАКОВКУ
(5 БЛІСТЕРІВ)



ЗРОБЛЕНО
В
НІМЕЧЧИНІ

mibe
Company of the Dermapharm Group

Вітапромпт®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 1000 мкг ціанокобаламіну (вітамін B12). Показання: лікування дефіциту вітаміну B12 внаслідок неповноцінного харчування; довготривалого лікування синдрому дефіциту вітаміну B12, наприклад, внаслідок мальабсорбції; перорального лікування перніціозної анемії та дефіциту вітаміну B12 з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації рівня вітаміну B12 с крові за допомогою ін'єкцій вітаміну B12. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: нечасто (≥ 1/1000, до < 1/100): тяжкі реакції підвищеної чутливості, які можуть проявлятися у вигляді кропив'янки, висипу або свербежу на великих ділянках тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/20713/01/01 наказ МОЗ України від 18.12.2024 № 2110.

Вітапромпт®. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 мл розчину містить 1000 мкг ціанокобаламіну (вітамін B12). Показання: дефіцит вітаміну B12, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну B12, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (перніціозна анемія, хвороба Аддісона–Бірмера); фунікулярний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну B12, який може виникнути з наступних причин: виключення з раціону продуктів тваринного походження (наприклад, через суворі вегетаріанську дієту); порушення всмоктування поживних речовин у тонкому кишечнику, синдром мальабсорбції через: недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кінцевого відділу клубової кишки, напр. спру; зараження рибним солітером; синдром сліпої кишкової петлі; вроджені порушення транспортування вітаміну B12. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/20713/02/01 наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918.

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

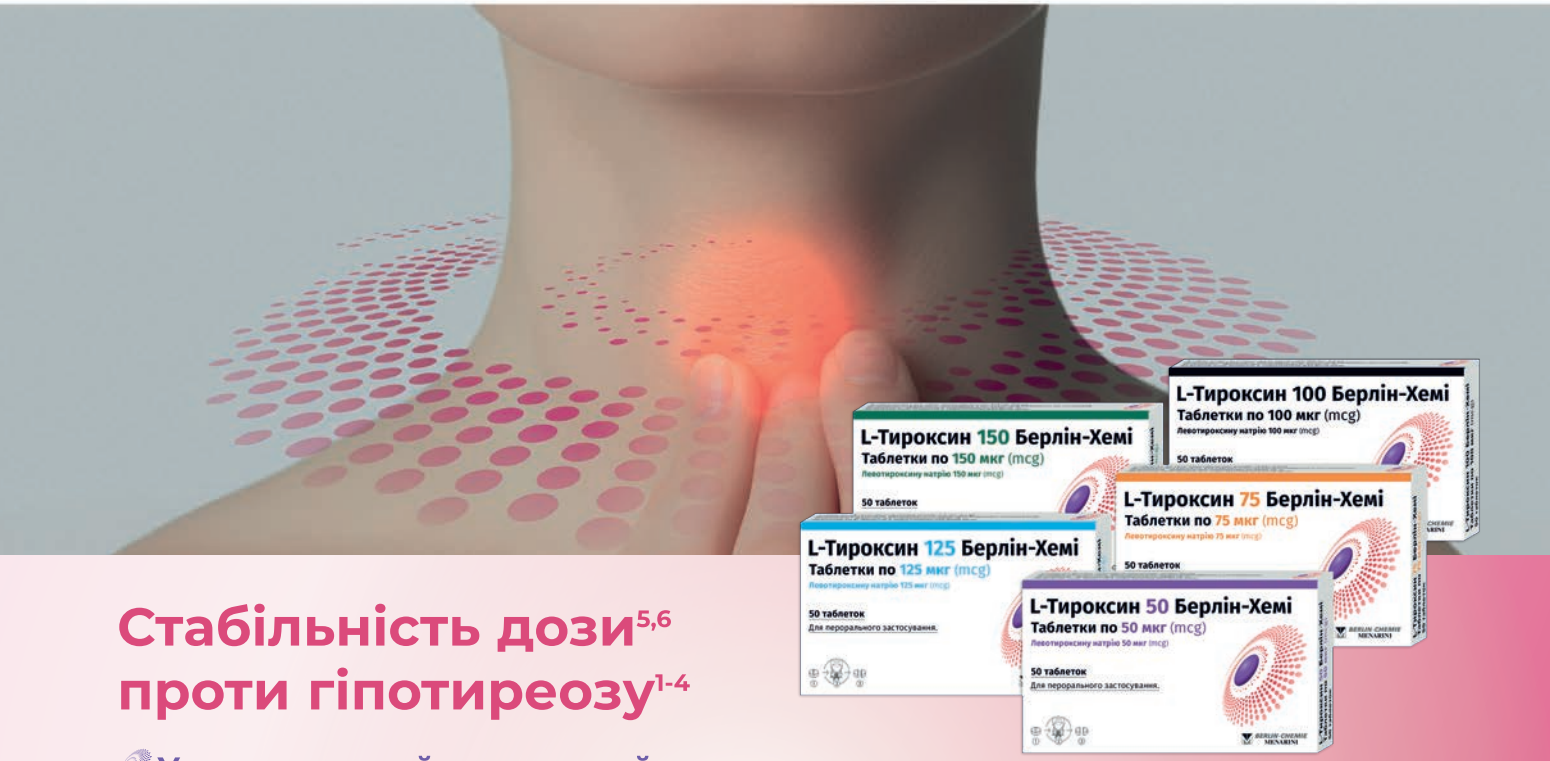
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна»: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел. /факс (044) 254-39-36

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози[5,6] проти гіпотиреозу[1-4]

- **Удосконалений, захищений патентом, препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу[5,6]***
- **Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3-х років[5,6]**
  - Збільшення температури зберігання до 30° С і терміну зберігання до 3-х років[1-4]
  - Фольгований блістер[1-4]
- **Жодних додаткових застережень для пацієнтів[1-4,7,8]**
  - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)[1-4,6]
- **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, останній перегляд 08.09.2025. **2.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, останній перегляд 08.09.2025. **3.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, останній перегляд 08.09.2025. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05, останній перегляд 08.09.2025. **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.** Патент Національного органа інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C2 від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Бюлетень «Промислова власність» №42, 2021 рік. **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. **8.** 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.

* зміна складу таблеток у частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua

UA-Thy-09-2025-V1-Press. Останній перегляд 14.11.2025.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ЕндоPractice

ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (31) / 2026

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 13.11.2026 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

Асоціація Ендокринологів України

EndoSchool

Усе, що потрібно знати, — в одному місці!

www.doctorstar.com.ua

Об'єднуємо фахівців знаннями

ЕндоPractice
Освітній простір для сучасного ендокринолога

AllergyPractice
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» https://aalu.org.ua
Освітній простір для сучасного алерголога

Gastro PRACTICE
Громадська організація «Українська гастроентерологічна асоціація» https://ukrgastro.com.ua
Освітній простір для сучасного гастроентеролога

DoctorStar
РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

У номері:

РЕКОМЕНДАЦІЇ

5 Рекомендації ADA/EASD «Ведення цукрового діабету 2-го типу (2026)»: ключові положення

ПРАКТИКУМ ЛІКАРЯ

12 Прихильність до лікування левотироксином за первинного гіпотиреозу: клінічне значення, труднощі оцінювання та можливості персоналізованої допомоги

ЕНДОREVIEW

18 Оновлений консенсус Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE): алгоритми ведення цукрового діабету 2-го типу

34 Роль печінкових глюкокортикоїдних рецепторів у порушенні гомеостазу глюкози при терапії глюкокортикоїдами

ДОСЛІДЖЕННЯ

27 Дослідження PERSON продемонструвало покращення кардіометаболічного здоров'я внаслідок дієтичного втручання за фенотипом тканиноспецифічної інсулінорезистентності

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

39 Лікування хронічного гіпопаратиреозу в дорослих: реферативний огляд клінічних практичних настанов Європейського товариства ендокринологів (2025). Частина 2

РЕКОМЕНДАЦІЇ ADA/EASD «ВЕДЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ (2026)»: КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Досягнення цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) залишається одним із ключових завдань ведення хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Водночас успіх терапії визначають і збереження функції серця, нирок і печінки, контроль маси тіла та супутніх захворювань, а також якість життя. Саме такий комплексний погляд на лікування пропонують оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) «Ведення ЦД 2-го типу (2026)». Настанову було офіційно представлено під час 62-го щорічного конгресу EASD, який відбувся 28 вересня – 2 жовтня в Мілані (Італія), й опубліковано в провідних фахових журналах Diabetologia, Diabetes Care. Оновлена настанова підкреслює необхідність не тільки досягнення цільових значень глікемії, а й керування масою тіла, захисту органів-мішеней і лікування коморбідної патології. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з ключовими положеннями цих рекомендацій.

ЦД 2-го типу є тяжким хронічним захворюванням, ведення котрого потребує багатофакторного лікування із застосуванням поведінкових і фармакологічних утручань для запобігання розвитку / відстрочення виникнення ускладнень, збереження якості життя. Воно охоплює корекцію рівня глікемії, маси тіла, факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) й ураження нирок, а також асоційованих з ними множинних хронічних захворювань (МХЗ) та ускладнень.

ОБҐРУНТУВАННЯ, ЗНАЧЕННЯ ТА КОНТЕКСТ ЛІКУВАННЯ ЦД 2-ГО ТИПУ

Фундаментальні аспекти допомоги при діабеті включають формування здорової поведінки за допомогою медичної нутритивної терапії (МНТ), 24-годинного фізичного функціонування («п’ять S»: стояння, ходьба, потовиділення, зміцнення м’язів, сон) [2, 3], психологічної підтримки, корекцію маси тіла та, за потреби, консультування з приводу куріння / розладу, пов’язаного з уживанням психоактивних речовин. Ці заходи варто здійснювати в межах навчання та підтримки самоконтролю ЦД. Зростання кількості втручань (від поведінкових і фармакологічних до застосування спеціальних пристроїв, технологій, хірургічного лікування) та накопичення інформації про їхні переваги й ризики не тільки дає хворим на ЦД і медичним працівникам ширший вибір можливостей, але й ускладнює ухвалення рішень [8]. Ця складність супроводжується збільшенням обсягу інформації з онлайн-джерел і соціальних мереж, яка іноді буває неповною або оманливою [9-11].

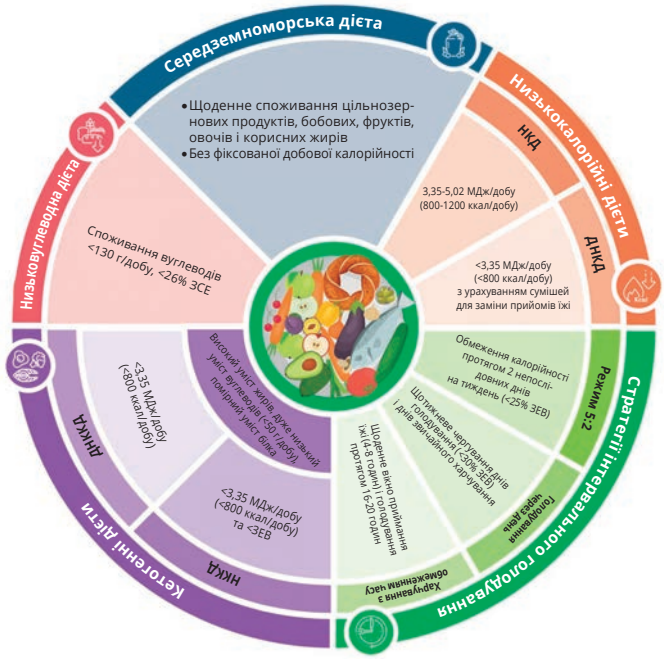
ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ: ЗДОРОВИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ, КОРЕКЦІЯ МАСИ ТІЛА ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЦД 2-ГО ТИПУ

У цьому розділі підсумовано заходи щодо корекції способу життя й поведінки, маси тіла та призначення фармакотерапії, які використовують для ведення хворих на ЦД 2-го типу.

МНТ

МНТ є персоналізованим дієтичним утручанням [49]. Вона є невід’ємною частиною лікування ЦД 2-го типу, а наявні дані підтверджують її ключову роль у покращенні рівня глюкози та зменшенні ЦД-асоційованих ускладнень в осіб з ожирінням і без нього. Основні складові МНТ включають обмеження енергетичної цінності раціону та якісне харчування; часто головною метою МНТ є зниження маси тіла.

Якість харчування та моделі харчування. Не існує єдиного співвідношення вуглеводів,



СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ДІЄТА	
Середземноморська дієта	• Стійкі довгострокові метаболічні та СС-переваги навіть за відсутності значного зниження маси тіла • Модуляція кишкової мікробіоти, поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення запалення й оксидативного стресу, покращення загального метаболічного здоров'я
НИЗЬКОКАЛОРІЙНІ ДІЄТИ	
Низькокалорійна дієта (НКД)	• Ефективна стратегія зниження маси тіла та контролю глікемії в пацієнтів із ЦД 2-го типу й ожирінням • Може забезпечувати тривалу ремісію ЦД 2-го типу за раннього впровадження після початку захворювання (5-річне спостереження DiRECT), хоча тривале збереження ремісії трапляється нечасто
Дуже низькокалорійна дієта (ДНКД)	• ДНКД і заміна прийомів їжі спеціальними сумішами – високоефективні підходи до короткострокового контролю маси тіла при ЦД 2-го типу • ДНКД з повною заміною раціону на початковому етапі – високоефективна для досягнення ремісії ЦД 2-го типу; більшість доказів обмежена 1-річним періодом спостереження • Труднощі з дотриманням; обмежені можливості тривалого підтримання; може потребувати медичного нагляду
СТРАТЕГІЇ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГОЛОДУВАННЯ	
З акцентом на обмеженні калорійності: **• режим 5:2** **• голодування через день**	• Інтервальне голодування за схемою 5:2 із застосуванням сумішей для заміни прийомів їжі протягом 12-16 тижнів забезпечує вираженіше зниження HbA1c і маси тіла та поліпшення інших метаболічних показників, аніж пероральні цукрознижувальні препарати або корекція способу життя
З акцентом на часі приймання їжі: **• харчування з обмеженням часу**	• Сприятливий короткостроковий вплив на HbA1c, зниження маси тіла та ліпідні показники • Ефективніше зниження маси тіла порівняно з обмеженням калорійності за подібного зниження HbA1c • Труднощі з дотриманням, особливо за тривалого голодування; індивідуальна варіабельність
КЕТОГЕННІ ДІЄТИ	
• Низькокалорійна кетогенна дієта (НККД) • Дуже низькокалорійна кетогенна дієта (ДНККД)	• Значне поліпшення показників глюкози крові, HbA1c, маси тіла, окружності талії та ліпідів порівняно з некетогенними дієтами • Швидке досягнення метаболічних переваг • Питання щодо дотримання та безпеки; може потребувати медичного супроводу й нагляду, особливо в пацієнтів, які приймають інгібітори НЗКТГ-2
НИЗЬКОВУГЛЕВОДНІ ДІЄТИ	
Низьковуглеводні дієти	• Сприятливий вплив на контроль глікемії, інсулінорезистентність, масу тіла, окружність талії, ліпідні показники й артеріальний тиск порівняно з контрольними дієтами • Зменшення потреби в цукрознижувальних препаратах у середньо- та довгостроковій перспективі • Низьковуглеводний сніданок: значно нижча варіабельність глікемії та більший TIR порівняно зі сніданком з низьким умістом жирів

Рис. 1. Харчові режими та метаболічні ефекти у хворих на ЦД 2-го типу

Примітки. ЗЕВ – загальні енерговитрати; ЗСЕ – загальне споживання енергії; НЗКТГ-2 – натрієзалежний котранспортер глюкози 2-го типу; TIR – час у цільовому діапазоні.

білків і жирів, яке було б оптимальним для кожного хворого на ЦД 2-го типу. Ми рекомендуємо підбирати персоналізовані моделі харчування, що роблять акцент на продуктах з доведеною користю для здоров'я, мінімізують продукти, шкідливість яких підтверджено, та враховують індивідуальні вподобання з метою формування здорових харчових звичок, які реально впровадити й підтримувати в довгостроковій перспективі. Однаково важливі як якість, так і кількість їжі (рис. 1).

Середземноморська дієта постійно демонструє метаболічні та серцево-судинні (СС) переваги, а також здатність покращувати рівень глікемії навіть без істотного зниження маси тіла [50-52]. Вона забезпечує більшу користь у збереженні функції нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу й ожирінням, а також у зниженні СС-подій в осіб з ішемічною хворобою серця, ніж дієта з низьким умістом жиру [53, 54]. Інші дієти продемонстрували короткострокові метаболічні переваги, але їхня довгострокова безпека й ефективність залишаються предметом питань та інтересу [55].

Кетогенні дієти охоплюють широкий спектр харчових утручань, що різняться як за ступенем обмеження вуглеводів, так і за енергетичним складом. Кетогенні дієти показали певні короткострокові переваги щодо рівня глікемії, чутливості до інсуліну й інших метаболічних показників, часто ще до істотного зниження маси тіла. Проте їхню користь слід зіставляти з міркуваннями безпеки та розглядати корекцію медикаментозної терапії для зменшення ризику як гіпоглікемії, так і кетоацидозу, особливо при одночасному застосуванні інгібіторів НЗКТГ-2 [50, 56, 57].

Метааналіз 22 досліджень показав, що і середземноморська дієта, й інтервальне голодування ефективно покращують глікемічний контроль, ліпідний профіль і антропометричні показники у хворих на ЦД 2-го типу, причому перша забезпечує стабільніші та триваліші переваги в довгостроковій перспективі [51]. У мережевому метааналізі 42 рандомізованих контрольованих досліджень (n=4809 хворих на ЦД 2-го типу) порівняли ефективність 10 різних дієтичних підходів; установлено, що кетогенна, середземноморська, помірновуглеводна дієти та дієта з низьким глікемічним індексом мають багатонадійний ефект щодо зниження HbA1c, який пов'язаний зі зниженням маси тіла [68].

Нехірургічне обмеження енергетичної цінності раціону для зниження маси тіла

Загальний здоровий план харчування, що створює енергетичний дефіцит, у поєднанні з лікарськими засобами та/або метаболічними оперативними втручаннями сприяє досягненню цільового рівня глікемії, маси тіла в дорослих із ЦД 2-го типу. Структуроване медичне харчування та програми зі зміни способу життя можна використовувати для досягнення глікемічної користі; вони можуть бути адаптовані з огляду на культурні особливості [2, 3]. Дієти з дуже низькою енергетичною цінністю та заміна прийомів їжі формульними сумішами дуже ефективні в зниженні маси тіла в короткостроковій перспективі, але даних про їхню довгострокову результативність недосить [69]. Вони дають змогу досягти клінічно значущого зниження маси тіла та покращення мікросудинних і макросудинних результатів [70], особливо коли доступ до лікарських засобів обмежений. Найбільше покращення результатів досягається завдяки стійкому зниженню маси тіла та зміні способу життя, а не самому складу раціону.

Харчові добавки

Активно досліджували потенційну роль численних харчових добавок (пре-/про- й синбіотики, берберин, куркумін, пажитник, окра, прополіс, ресвератрол) у веденні ЦД 2-го типу та його ускладнень. Докази користі є непереконливими [79-84]. Дослідження вітаміну D при ЦД 2-го типу завершено; виявлено дуже скромний вплив на HbA1c. Наявні дані не підтверджують його застосування для корекції глікемії [85-88].

КОНСЕНСУСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Слід розглянути загальний здоровий план харчування, що створює енергетичний дефіцит, у поєднанні з лікарськими засобами та/або метаболічними оперативними втручаннями відповідно до індивідуальних потреб з метою підтримання цільових показників глікемії та маси тіла в дорослих із ЦД 2-го типу з надлишковою масою тіла / ожирінням.
- Рекомендовано МНТ, спрямовану на формування здорових харчових звичок, які реально впровадити й підтримувати в довгостроковій перспективі.
- Структуровані програми МНТ та модифікації способу життя слід адаптувати до конкретного культурного контексту.
- Слід розглянути можливість запропонувати інтенсивну корекцію способу життя, спрямовану на зниження маси тіла на ≥10%, з перспективою досягнення ремісії ЦД. Досягнення ремісії ЦД 2-го типу на будь-якому етапі захворювання може мати довгострокові переваги.
- Середземноморську модель харчування варто розглядати насамперед у пацієнтів із ЦД 2-го типу й установленими атеросклеротичними ССЗ (АССЗ), якщо це можливо та прийнятно для пацієнта.
- Застосування деяких харчових добавок з метою покращення контролю глікемії у хворих на ЦД 2-го типу не рекомендовано.

Фізична активність

Ведення ЦД 2-го типу дедалі більше ґрунтується на 24-годинному поведінковому підході, в якому «п'ять S» (стояння, ходьба, потовиділення, зміцнення м'язів і сон) являє собою практичну, науково обґрунтовану модель, що поєднує щоденний рух і відпочинок для підтримки кардіометаболічного здоров'я. Цей підхід підкреслює, що покращення рівня глікемії, зниження СС-ризику, поліпшення функціональної здатності та когнітивного здоров'я залежать не лише від структурованих фізичних тренувань, а й від того, як упродовж доби розподіляються час малорухливої поведінки, рухова активність низької інтенсивності та сон. Інтеграція поведінкової допомоги в підхід «п'яти S» підтримує персоналізовані рекомендації, які враховують реальний режим активності, відпочинку та циркадного ритму, допомагаючи хворим на ЦД 2-го типу перетворити невеликі стійкі зміни на значущу кардіометаболічну користь (рис. 2).

МЕДИКАМЕНТИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ

Глюкозознижувальні засоби з кардіонефрозахисною дією

Інгібітори НЗКТГ-2. Це пероральні препарати, що знижують рівень глюкози в плазмі завдяки посиленню виведення глюкози із сечею (рис. 3). Вони мають високу ефективність у зниженні глікемії, яка дещо знижується при зменшенні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Однак сфера їх застосування суттєво розширилася завдяки результатам досліджень СС- і ниркових наслідків [2, 3, 121], які довели їхню ефективність у:

- зниженні ризику досягнення комбінованої точки значущих СС-подій (MACE), СС-смерті, інфаркту

КОНСЕНСУСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

• Підхід «п'яти S» (збільшення стояння, збільшення ходьби, включення аеробної фізичної активності, посилення потовиділення, зміцнення м'язів (вправи з опором), забезпечення належної якості, тривалості й режиму сну) є фундаментальним для контролю глікемії та комплексної допомоги при ЦД 2-го типу.
• Консультуйте та підтримуйте дорослих із ЦД 2-го типу щодо поступового збільшення обсягу й інтенсивності фізичної активності понад мінімальний рівень, коли це можливо та безпечно, зважаючи на дозозалежні переваги для рівня глюкози, кардіометаболічні результати й загальне самопочуття. Важливо враховувати наявність МХЗ і статус кволості.
• Рекомендовано комбінацію аеробної активності та вправ з опором / силових тренувань: щонайменше 150 хвилин на тиждень аеробної активності помірної-високої інтенсивності (або 75 хвилин високої інтенсивності) протягом 3 днів на тиждень, тривалість кожної сесії ≈30 хвилин.
• Вправи з опором слід виконувати 2-3 рази на тиждень, обираючи інтенсивність й інтенсифікацію занять відповідно до індивідуальної переносимості та функціональної здатності, з огляду на індивідуальні МХЗ і статус кволості.

РУХОВА АКТИВНІСТЬ ПРОТЯГОМ 24 ГОДИН («П'ЯТЬ S») У ЛІКУВАННІ ЦД 2-ГО ТИПУ

ДОКАЗИ НА КОРИСТЬ «П'ЯТИ S» (ЧОМУ)

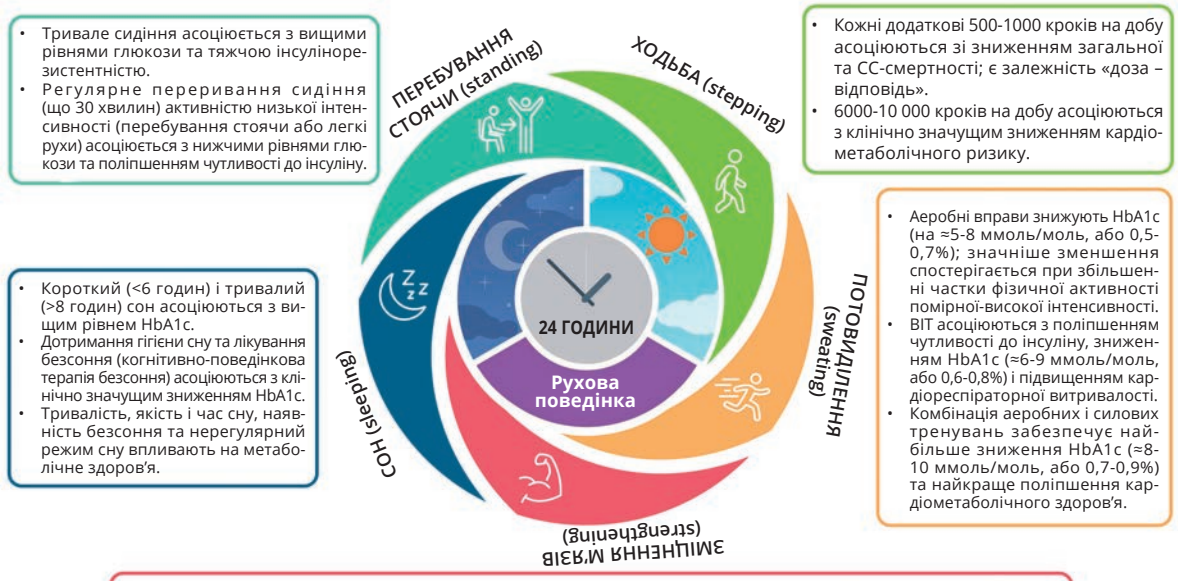


Рис. 2. Модель «п'яти S» у лікуванні ЦД 2-го типу

Примітки. ВІТ – високоінтенсивні інтервальні тренування; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1.

міокарда, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) та смертності від усіх причин у хворих на ЦД 2-го типу з діагностованим/високим ризиком ССЗ;
- покращенні ниркових результатів, зокрема зниженні ризику значної втрати функції нирок, розвитку ниркової недостатності, ниркової та СС-смертності у хворих на ЦД 2-го типу зустановленою хронічною хворобою нирок (ХХН).

Агоністи рецепторів ГПП-1 (арГПП-1). арГПП-1 посилюють глюкозозалежну секрецію інсуліну й супресію глюкагону, уповільнюють спорожнення шлунка, зменшують зростання глікемії в постпрандіальний період, знижують апетит, споживання енергії та масу тіла [149]. Крім покращення HbA1c у дорослих із ЦД 2-го типу, деякі арГПП-1 отримали схвалення від регуляторних органів для застосування з метою:
- зниження ризику МАСЕ у дорослих із ЦД 2-го типу та встановленим ССЗ (дулаглутид, ліраглутид, підшкірний і пероральний семаглутид) або множинними чинниками ризику ССЗ (дулаглутид);
- зниження ризику прогресування ХХН у дорослих із ЦД 2-го типу та ХХН (підшкірний семаглутид);
- зменшення симптомів СН в осіб з СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), ЦД 2-го типу й ожирінням (підшкірний семаглутид) [151];
- покращення гістологічних показників печінки в осіб з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) та помірним/вираженим фіброзом печінки (підшкірний семаглутид) [152];
- тривалого контролю маси тіла (підшкірний ліраглутид 3,0 мг 1 раз на добу, підшкірний семаглутид 1,7; 2,4 або 7,2 мг 1 раз на тиждень, пероральний семаглутид 25 мг на добу) [153].

Подвійні агоністи ГПП-1 / глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП). Нині, крім арГПП-1, розробляється багато лікарських засобів і комбінацій на основі гормонів, що стимулюються поживними речовинами. Перший з них – це подвійний агоніст ГПП-1/ГІП тирзепатид, схвалений для підшкірного введення 1 раз на тиждень з метою покращення рівня глікемії в дорослих із ЦД 2-го типу та для контролю маси тіла як доповнення до здорового харчування й фізичних вправ. Агоністи ГПП-1 і ГІП мають як спільні, так і відмінні ефекти [160], а тирзепатид клінічно, схоже, ефективніший за арГПП-1 у зниженні HbA1c і маси тіла. Відзначено додаткові метаболічні переваги:
- зменшення вмісту жиру в печінці та зменшення об'єму вісцеральної й підшкірної абдомінальної жирової тканини [162];
- зменшення симптомів в осіб з обструктивним апное сну й ожирінням [163] та в осіб з СНзбФВ й ожирінням [164].

Терапія на основі ГПП-1 (арГПП-1 і подвійний агоніст ГПП-1/ГІП тирзепатид): безпека та переносимість. Найпоширеніші побічні ефекти терапії із застосуванням арГПП-1 стосуються шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея, закреп); вони зазвичай виникають на початку лікування, під час підвищення дози й із часом слабшають. На початку терапії на основі арГПП-1 слід навчати пацієнтів. У разі шлунково-кишкової непереносимості можна розглянути більш повільне та гнучке підвищення дози [167, 168].

Метформін

Завдяки високій ефективності в зниженні HbA1c, мінімальному ризику гіпоглікемії при монотерапії, нейтральному впливу на масу тіла з потенційним її помірним зниженням, доброму профілю безпеки та низькій вартості метформін традиційно рекомендували як засіб 1-ї лінії цукрознижувальної терапії при ЦД 2-го типу. Проте дедалі більше даних свідчать, що в деяких популяціях доречними можуть бути інші підходи. Зокрема, виявлено, що переваги арГПП-1 та інгібіторів НЗКТГ-2 щодо СС- і ниркових результатів не залежать від застосування метформіну, тому ці засоби слід використовувати в осіб зі встановленим ССЗ, СН, ХХН або з високим ризиком їх розвитку незалежно від приймання метформіну [173-175]. Водночас ці дані походять з аналізів підгруп, не захищених рандомізацією, тому докази не є остаточними, і дехто може віддати перевагу продовженню приймання метформіну при ініціації терапії на основі арГПП-1 або інгібіторів НЗКТГ-2. Метформін не слід застосовувати в осіб з рШКФ <30 мл/хв/1,73 м², а при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² слід розглянути зниження дози препарату [176]. Приймання метформіну може призводити до зниження рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові та погіршення симптомів нейропатії; тому зазвичай рекомендовано здійснювати періодичний моніторинг і, за виникнення дефіциту, призначати приймання відповідних добавок [177, 178].

Інші цукрознижувальні препарати

Інгібітори ДПП-4. Це пероральні препарати, які пригнічують ферментативну інактивацію ендогенних інкретинових гормонів (ГПП, ГІП), що призводить до глюкозозалежного вивільнення інсуліну та зменшення секреції глюкагону. Вони мають помірну цукрознижувальну ефективність, загалом вважаються нейтральними щодо маси тіла [179], добре переносяться та мають мінімальний ризик гіпоглікемії. Дослідження СС-наслідків продемонструвало СС-безпеку таких інгібіторів ДПП-4, як саксагліптин, алогліптин, ситагліптин, лінагліптин,

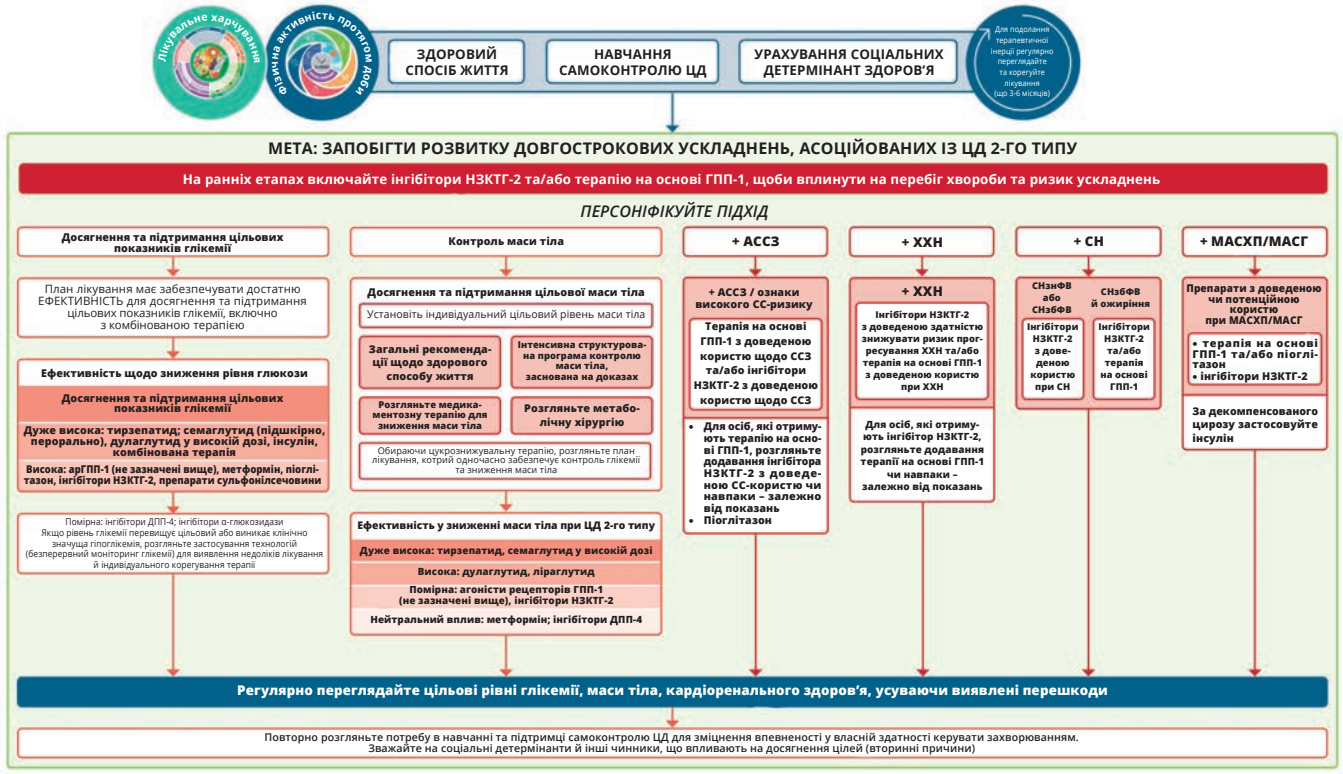


Рис. 3. Використання цукрознижувальних препаратів у лікуванні ЦД 2-го типу

Примітки. ДПП – дипептидилпептидаза; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; СНзнФВ – СН зі зниженою фракцією викиду.

але вони не сприяють зниженню СС-ризику [180]. Як клас інгібітори ДПП-4 асоціюються з помірним зниженням співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (САКС) без значущого впливу на рШКФ [181].

Препарати сульфонілсечовини. Вони мають високу цукрознижувальну ефективність, недорогі й широко доступні, але їхній ефект є нетривалим, а їх застосування асоційоване зі зростанням ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла [184]. Застосування сульфонілсечовини або інсуліну для раннього, інтенсивнішого контролю глікемії в проспективному дослідженні UKPDS значно знизило ризик мікросудинних ускладнень [185]. Результати систематичних оглядів і досліджень у реальній практиці свідчать про відсутність підвищення смертності від усіх причин при застосуванні сульфонілсечовини порівняно з іншими активними видами лікування [184, 186].

Тіазолідиндіони (ТЗД). Це пероральні препарати, що підвищують чутливість до інсуліну та мають високу цукрознижувальну ефективність [188-191]. ТЗД забезпечують високу стійкість глікемічної відповіді, найімовірніше, завдяки збереженню функції β-клітин [192]. У проспективному клінічному дослідженні піоглітазону щодо макросудинних подій (PROactive), проведеному за участю дорослих із ЦД 2-го типу та макросудинним захворюванням, спостерігали зниження частоти вторинних кінцевих СС-точок, хоча статистичної значущості для первинного результату досягнуто не було [193]. У дослідженні IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), у якому взяли участь дорослі без ЦД, але з інсулінорезистентністю та нещодавно перенесеним інсультом / транзиторною ішемічною атакою в анамнезі, при застосуванні піоглітазону відзначали нижчий ризик інсульту або інфаркту міокарда порівняно з плацебо [194, 195]. При застосуванні піоглітазону також спостерігали сприятливий вплив на МАСХП і МАСГ [196, 197]. Проте ці переваги слід зіставляти з можливими побічними ефектами: затримкою рідини та застійною СН [192, 193, 198], зростанням маси тіла [192-194, 198, 199], переломами кісток [200, 201], можливим підвищенням ризику раку сечового міхура [202]. Побічні ефекти можна зменшити, застосовуючи нижчі дози й поєднуючи терапію ТЗД з іншими препаратами (інгібіторами НЗКТГ-2, терапією на основі ГПП-1), що сприяють зниженню маси тіла та виведенню натрію [203].

Інсулін

Основна перевага інсулінотерапії полягає в тому, що вона знижує рівень глюкози залежно від дози й тому може впливати практично на будь-який рівень глікемії. Однак її ефективність і безпека значною мірою залежать від навчання та підтримки самоконтролю хворих на ЦД [188-191]. Слід ретельно оцінювати фармакокінетичні/фармакодинамічні профілі наявних інсулінів,

а також відповідність дози та часу введення індивідуальним фізіологічним потребам.

Детальні описи різних інсулінів наведено в попередніх звітах [188-191]. Бажаним способом початку інсулінотерапії в осіб із ЦД 2-го типу є призначення базального інсуліну. При застосуванні аналогів базального інсуліну спостерігали помірне, але значуще зниження HbA1c і ризику загальної й нічної гіпоглікемії порівняно з інсуліном середньої тривалості дії [204]. Для інтенсифікації терапії та контролю постпрандіальної глікемії до базального інсуліну можна додавати інсулін швидкої й ультрашвидкої дії. Премікснi інсуліни поєднують в одному флаконі/шприц-ручці базальний інсулін з інсуліном короткої або швидкої дії. Премікснний інсулін може бути зручним для деяких пацієнтів, однак він зменшує гнучкість лікування. Важливо проводити навчання пацієнтів щодо впливу харчових нутрієнтів на рівень глікемії з метою зменшення ризику гіпоглікемії при застосуванні премікснного інсуліну. Також доступні інсуліни з іншими шляхами введення (інгаляційний; пластирна помпа для введення лише болюсного інсуліну) [205-207].

КОНСЕНСУСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

• Як інгібітори НЗКТГ-2, так і терапія на основі ГПП-1 забезпечують СС-переваги незалежно від застосування метформіну, тому їх слід розглядати як терапію 1-ї лінії.
• В осіб зі встановленим ССЗ слід застосовувати терапію на основі ГПП-1 з доведеною користю для зниження ризику МАСЕ, смерті від усіх причин або інгібітор НЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризику МАСЕ, СН і смерті від усіх причин, а також поліпшення ниркових наслідків.
• Оскільки сприятливі ефекти можуть підсумовуватися, в осіб з високим СС-ризиком, установленим ССЗ або патологією нирок можна розглянути комбіновану терапію інгібітором НЗКТГ-2 і препаратом на основі ГПП-1 незалежно від рівня HbA1c.
• У пацієнтів із захворюванням периферичних артерій можна застосовувати семаглутид для полегшення симптомів.
• В осіб без установленого ССЗ, але з множинними факторами СС-ризику (вік ≥55 років, ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія чи альбумінурія) можна застосовувати терапію на основі ГПП-1 з доведеною користю для зниження ризику МАСЕ, поліпшення ниркових наслідків або інгібітор НЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризику МАСЕ, СН і покращення ниркових наслідків.
• В осіб з СН зі зниженою фракцією викиду та без неї слід застосовувати інгібітори НЗКТГ-2 для поліпшення перебігу СН і ниркових наслідків.
• У пацієнтів з ожирінням і СНзбФВ слід застосовувати семаглутид або тирзепатид для полегшення симптомів СН.
• В осіб з СН зі збереженою або помірно зниженою фракцією викиду слід застосовувати нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) з доведеною користю для поліпшення наслідків СН і зниження смертності.
• Для сповільнення прогресування ХХН і ССЗ в осіб із ЦД 2-го типу й альбумінурією рекомендовано додавати нестероїдний АМКР з доведеною користю за рШКФ >25 мл/хв/1,73 м².
• В осіб з високим ризиком передсердних аритмій можна розглядати застосування семаглутиду або інгібіторів НКЗТГ-2 з доведеною користю для зниження частоти виникнення фібриляції передсердь.
• У пацієнтів з ХХН слід розпочинати терапію інгібітором НКЗТГ-2 з доведеною користю для покращення результатів щодо нирок і СН, зниження МАСЕ; її варто продовжувати до моменту, коли буде показана ниркова замісна терапія, незалежно від САКС або наявності альбумінурії.
• В осіб з ХХН слід розпочинати терапію на основі ГПП-1 з доведеною користю для покращення результатів щодо нирок і СН, зниження МАСЕ. Семаглутид показаний для зниження ризику прогресування ХХН.
• В осіб з ХХН і САКС >3,0 мг/ммоль (>30 мг/г) слід застосовувати нестероїдний АМКР з доведеною користю для покращення результатів щодо нирок і СН.
• Інгібітори НЗКТГ-2 мають становити основу захисту від СН/ХХН; терапію на основі ГПП-1 можна додавати для додаткової користі щодо МАСЕ та нирок, для контролю маси тіла й метаболічних показників; фінеренон також можна додавати, особливо при альбумінуричній ХХН, для подальшого зниження кардіоренальних подій.
• Ранню комбіновану терапію слід розглядати в осіб із супутніми ССЗ, ХХН, СН.
• Вибір конкретних інгібіторів НЗКТГ-2 і терапії на основі ГПП-1 має ґрунтуватися на показаннях, чинних у відповідній країні, та на доказах ефективності, безпеки й користі щодо клінічних результатів, зважаючи на гетерогенність усередині класу.

Література

Davies M.J., Aroda V.R., Bajaj M., et al. Management of type 2 diabetes, 2026. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2026 Oct 2. doi: 10.1007/s00125-026-06855-7.

ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ ЗА ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ, ТРУДНОЩІ ОЦІНЮВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Первинний гіпотиреоз зазвичай потребує довічного лікування левотироксином, але досягти стабільного контролю вдається далеко не завжди. Однією з причин може бути недостатня прихильність до лікування, котру важливо відрізняти від неправильного приймання препарату, взаємодії з їжею чи лікарськими засобами та порушення всмоктування. Комплексне оцінювання прихильності й усунення індивідуальних перешкод дають змогу персоналізувати лікування та підвищити його стабільність.

КЛІНІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Первинний гіпотиреоз, найчастішою причиною якого є тиреоїдит Хашимото, належить до найпоширеніших хронічних ендокринних захворювань і створює дедалі більше навантаження в клінічній практиці. Стандартом лікування залишається довічна замісна терапія левотироксином, яку вважають доступним, недорогим і, на перший погляд, нескладним методом. Проте в значної частки пацієнтів зберігаються симптоми або незадоволеність лікуванням, а концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) виходить за межі референтного діапазону.

Варіабельність відповіді на левотироксин може бути зумовлена особливостями кишкового всмоктування, супутніми хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), взаємодією з іншими лікарськими засобами, зміною лікарської форми, маси тіла чи фізіологічного стану. При цьому важливим і часто недооціненим чинником нестабільності лікування є недостатня прихильність до терапії.

Левотироксин треба приймати щодня за чітко визначених умов, зазвичай натще й окремо від їжі, харчових добавок і деяких лікарських засобів. Пропуск доз, зміна часу приймання або недотримання рекомендованих інтервалів можуть спричиняти коливання експозиції препарату та концентрації ТТГ. У поєднанні із часто безсимптомним перебігом легкого біохімічного гіпотиреозу та необхідністю довічної терапії це ускладнює виявлення недостатньої прихильності.

Недостатнє або нерегулярне дозування може призвести до збереження чи рецидиву гіпотиреозу, втомлюваності, погіршення якості життя, несприятливих метаболічних змін і потенційного підвищення серцево-судинного ризику. Натомість надмірне компенсування пропущених доз або необґрунтоване підвищення дози лікарем може спричинити субклінічний тиреотоксикоз із ризиком фібриляції передсердь і зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Недостатня прихильність також збільшує потребу в повторних лабораторних дослідженнях, корегуванні дози та консультаціях профільних фахівців.

Попри зазначені наслідки, прихильності до лікування первинного гіпотиреозу приділяють порівняно мало уваги. Її достовірне оцінювання залишається складним, оскільки повідомлення пацієнта, дані про отримання препарату за рецептом і концентрація ТТГ надають лише часткову інформацію. Такі методи не завжди дають змогу відрізнити пропуск доз від неправильного приймання, взаємодії з їжею чи лікарськими засобами або короткочасного компенсування пропущених доз перед обстеженням. Тому недостатня прихильність може залишатися невиявленою, а стан пацієнта помилково розцінюватися як рефрактерний або нестабільний гіпотиреоз.

Для оцінювання поширеності, чинників недостатньої прихильності до лікування левотироксином і клінічних наслідків проведено наративний

ТАБЛИЦЯ. Концептуальні складники прихильності до лікування левотироксином та їхнє клінічне значення

Механізм	Приклади	Зв'язок із прихильністю до лікування	Можливі клінічні наслідки
Пропуск дози або припинення лікування	Ненавмисний або навмисний пропуск доз; припинення лікування без консультації з лікарем	Недостатня прихильність: порушення дотримання режиму чи передчасне припинення лікування	Зниження експозиції левотироксину; підвищення або коливання концентрації ТТГ
Непослідовне дотримання призначеного режиму	Нерегулярне приймання препарату; варіювання доз; непослідовне дотримання узгодженого режиму лікування	Недостатня прихильність: фактичне приймання препарату не відповідає узгодженому режиму	Варіабельність експозиції левотироксину та нестабільність біохімічних показників
Помилки під час приймання препарату	Неправильне приймання левотироксину через нерозуміння або неналежне пояснення рекомендацій щодо приймання натще, часу приймання чи дотримання інтервалів	Необов'язково недостатня прихильність пацієнта: може бути наслідком непорозуміння або неналежної комунікації	Зниження або варіабельність усмоктування левотироксину
Взаємодія з лікарськими засобами або їжею	Добавки кальцію або заліза; інгібітори протонної помпи; їжа чи напої, що погіршують усмоктування таблетованого препарату	Не є недостатньою прихильністю, якщо препарат приймають відповідно до узгоджених рекомендацій	Зниження або варіабельність біодоступності левотироксину
Справжнє порушення всмоктування в ШКТ	Целіакія; атрофічний гастрит; інфекція *Helicobacter pylori*; баріатричні або інші операції на ШКТ	Не є недостатньою прихильністю	Зниження всмоктування левотироксину та підвищення потреби в ньому
Чинники, пов'язані з призначенням, моніторингом або комунікацією	Невідповідна доза; суперечливі чи нечіткі рекомендації щодо приймання препарату; неналежний моніторинг або подальше спостереження	Асоційовані із системою охорони здоров'я або медичним працівником, а не з недостатньою прихильністю пацієнта	Стійке відхилення концентрації ТТГ від референтного діапазону, необґрунтоване корегування дози або нестабільність лікування

огляд 121 публікації, що було відібрано з 372 виявлених джерел у PubMed.

ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ЇЇ СКЛАДНИКИ

Прихильність до лікування левотироксином є багатовимірним поняттям, що охоплює початок лікування, дотримання узгодженого режиму та його безперервність. На відміну від дотримання медичних призначень, яке передбачає переважно пасивне виконання рекомендацій, прихильність до лікування ґрунтується на співпраці й активній участі пацієнта в ухваленні рішень.

Недостатня прихильність виникає, коли фактичне приймання препарату не відповідає узгодженому режиму, наприклад у разі пропуску доз, нерегулярного приймання чи передчасного припинення лікування. Проблеми можуть виникнути на будь-якому етапі та мати частковий або періодичний характер.

Недостатню прихильність слід відрізняти від помилок приймання, взаємодії з їжею чи лікарськими засобами, порушення всмоктування та недоліків призначення або моніторингу. Ці чинники можуть поєднуватися, проте під час оцінювання нестабільної відповіді на лікування їх потрібно розмежовувати (табл.).

Зазначені категорії клінічно взаємопов'язані та можуть поєднуватися. Зарахування до недостатньої прихильності залежить від того, чи відхиляється поведінка пацієнта щодо приймання препарату від узгодженого призначеного режиму. Своєю чергою, помилки під час приймання препарату або вплив чинників, що взаємодіють з левотироксином, не слід автоматично вважати проявами недостатньої прихильності пацієнта.

При первинному гіпотиреозі недостатня прихильність часто має частковий або періодичний характер і проявляється нерегулярним прийманням левотироксину, зміною часу приймання чи недотриманням вимоги приймати препарат натще. Таку поведінку треба відрізняти від помилок, спричинених нечіткими рекомендаціями, які радше свідчать про недоліки комунікації чи організації лікування.

Недостатня прихильність може бути навмисною, пов'язаною з переконаннями пацієнта, побоюваннями щодо небажаних реакцій або відсутністю відчутної користі, та ненавмисною, спричиненою забудькуватістю, складністю режиму чи повсякденними обставинами. Обидві форми можуть поєднуватися та змінюватися із часом.

Тривалий період напіввиведення левотироксину може маскувати короткочасні пропуски доз, тоді як тривале нерегулярне приймання проявляється нестабільністю біохімічних показників без явного клінічного погіршення. Тому прихильність слід розглядати як динамічну, залежну від обставин поведінку й оцінювати з огляду на індивідуальну ситуацію пацієнта.

ПОШИРЕНІСТЬ НЕДОСТАТНЬОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ ТА ЇЇ ЧИННИКИ

За даними досліджень, показники прихильності до лікування левотироксином істотно різняться залежно від характеристик пацієнтів, тривалості спостереження та методів оцінювання. Частка пацієнтів з високою прихильністю становила від 32,2 до понад 80%, але ці показники не можна безпосередньо порівнювати. Опитувальники відображають те, як пацієнти описують приймання препарату, водночас аптечні дані підтверджують лише його отримання, а не фактичне застосування.

Приблизно 40-50% пацієнтів мають концентрацію ТТГ поза цільовим або референтним діапазоном. Проте нестабільність біохімічних показників не є безпосереднім доказом недостатньої прихильності, оскільки може бути зумовлена невідповідною дозою, неправильним прийманням препарату, взаємодією з їжею чи лікарськими засобами або порушенням усмоктування.

На прихильність впливають переконання пацієнта, побоювання щодо небажаних реакцій, когнітивні

Оцінювання прихильності до лікування левотироксином у клінічній практиці: доступні методи та притаманні їм прогалини

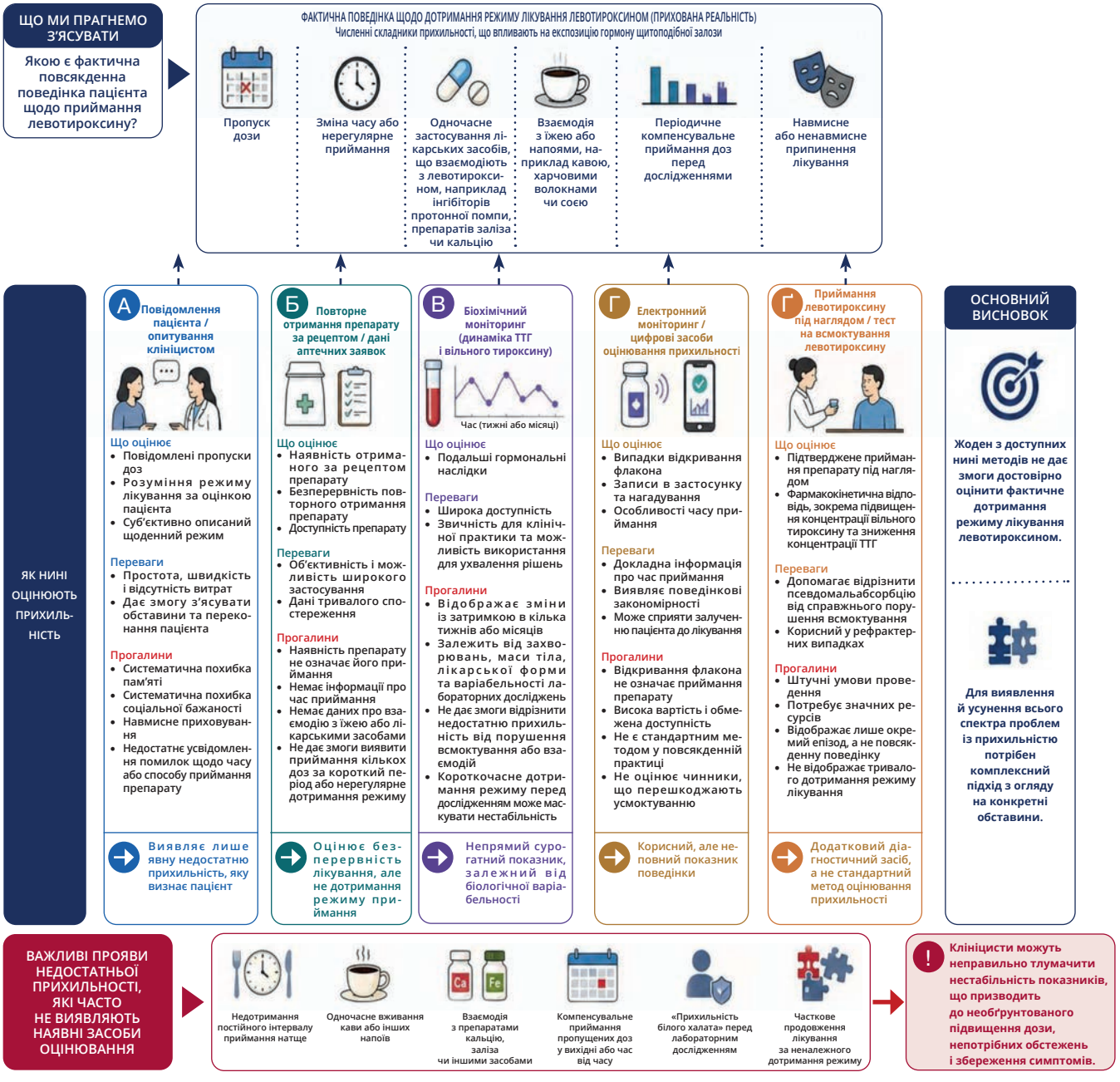


Рис. 1. Оцінювання прихильності до лікування левотироксином: методи та прогалини

Поширені підходи до оцінювання прихильності до лікування левотироксином та їхні основні обмеження. Жоден окремий метод не дає змоги достовірно відрізнити недостатню прихильність від чинників, пов'язаних із прийманням препарату, фармакокінетичних взаємодій або справжнього порушення всмоктування, що обґрунтовує застосування комплексного підходу до оцінювання.

та психічні порушення, недостатня медична обізнаність, складність режиму приймання та нерегулярне спостереження. Значення мають також суперечливі рекомендації, недостатня тривалість консультацій і неналежний моніторинг. Тому прихильність слід оцінювати комплексно, зважаючи на чинники, пов'язані з пацієнтом, лікуванням і системою охорони здоров'я.

КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ НЕДОСТАТНЬОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ

Недостатня прихильність може спричиняти коливання експозиції левотироксину та нестабільність концентрації ТТГ. Недостатня замісна терапія може супроводжуватися втомлюваністю, збільшенням маси тіла й уповільненням когнітивних процесів, а надмірна терапія – серцебиттям, тривогою та непереносимістю спеки. Тривалі порушення можуть підвищувати ризик дисліпідемії, серцево-судинних ускладнень, фібриляції передсердь і зниження міцності кісткової тканини.

Також недостатня прихильність може призводити до повторних лабораторних досліджень, корегування доз і додаткових консультацій. Її слід розглядати як одну з причин нестабільності лікування, на яку можна вплинути, але не встановлювати лише на підставі біохімічних відхилень.

ОЦІНЮВАННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Точне оцінювання прихильності до лікування левотироксином залишається складним, оскільки жоден метод не забезпечує повної та достовірної оцінки. У клінічній практиці про прихильність часто судять за непрямими ознаками, що може призводити до її помилкового оцінювання та необґрунтованих рішень щодо лікування (рис. 1).

Найчастіше прихильність оцінюють за повідомленням пацієнта, даними про отримання препарату за рецептом і біохімічними показниками. Самооцінювання є простим методом, але залежить від пам'яті та схильності пацієнта завищувати прихильність. Аптечні дані об'єктивніше відображають наявність препарату, проте не підтверджують його застосування та не враховують час, приймання натще, а також щоденні коливання режиму.

Нестабільна чи стійко підвищена концентрація ТТГ може свідчити про недостатню прихильність, але також виникати через невідповідну дозу, взаємодію з їжею чи лікарськими засобами, супутні хвороби або порушення всмоктування. Якщо концентрація ТТГ залишається підвищеною за дози близько 1,8-2,0 мкг/кг на добу або більшої, слід оцінити всі зазначені чинники. В окремих випадках тест на всмоктування левотироксину під наглядом допомагає відрізнити недостатню прихильність від справжнього порушення всмоктування.

Електронний моніторинг надає докладні дані про режим приймання, але поки що має обмежене застосування. Загалом найінформативнішим є комплексний підхід, що поєднує бесіду з пацієнтом, дані про отримання препарату та динаміку біохімічних показників. Оцінювання треба проводити неупереджено, як звичайну складову клінічної допомоги.

ПІДХОДИ ДО ПОЛІПШЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

Поліпшення прихильності до лікування левотироксином потребує орієнтованого на пацієнта підходу з огляду на поведінкові, терапевтичні та системні перешкоди. Важливо зрозуміло пояснювати необхідність регулярного лікування й неупереджено обговорювати забудькуватість, особливості способу життя та сумніви пацієнта.

Зменшити обтяжливість лікування можна завдяки спрощенню режиму. Альтернативою ранковому прийманню натще для окремих пацієнтів може бути приймання перед сном або, після корегування дози, під час сніданку. За стійкої недостатньої прихильності можна розглянути застосування препарату раз на тиждень під наглядом фахівця, хоча дані щодо цього підходу обмежені.

Оскільки на всмоктування таблетованого левотироксину впливають їжа, препарати кальцію, заліза й інгібітори протонної помпи, рідкі й м'які желатинові форми можуть забезпечувати більшу гнучкість приймання та стабільніший біохімічний контроль. Проте їхні доведені переваги стосуються переважно всмоктування та зручності, а не безпосередньо прихильності до терапії.

Регулярному прийманню сприяють нагадування, мобільні застосунки та поєднання приймання препарату зі сталою щоденною дією. Важливими є також узгоджені рекомендації медичних працівників, безперервне спостереження та регулярне оцінювання прихильності. За підозри на недостатню прихильність слід уникати необґрунтованого підвищення дози, оскільки після відновлення регулярного приймання це може призвести до надмірної замісної терапії.

ПЕРСОНАЛІЗОВАНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ

Традиційно лікування первинного гіпотиреозу передбачає стандартний підхід, за якого дозу левотироксину добирають і корегують переважно за концентрацією ТТГ у сироватці крові. Однак такий універсальний підхід недостатньо враховує індивідуальні відмінності у відповіді на лікування. Тому для його



Рис. 2. Запропонована клінічна модель персоналізованого оцінювання та корекції неоптимального лікування левотироксином

Практичний підхід до виявлення поширених клінічних моделей, що зумовлюють неоптимальні результати лікування левотироксином, і добору відповідних цільових заходів.

оптимізації варто враховувати прихильність до лікування, вподобання пацієнта, супутні хвороби та спосіб життя (рис. 2). На блок-схемі наведено підходи до лікування за чотирма основними клінічними моделями: ненавмисним пропуском доз, неправильним прийманням препарату або його взаємодією з їжею чи лікарськими засобами, втомою від лікування або недостатнім усвідомленням його користі та стійкою нестабільністю біохімічних показників. Для кожної моделі запропоновано відповідні стратегії ведення, спрямовані на поліпшення прихильності та досягнення стійкого біохімічного еутиреозу.

Важливим елементом персоналізованого підходу є раннє виявлення ризику недостатньої прихильності. Коливання концентрації ТТГ, невідповідність між біохімічними показниками та симптомами або часте корегування дози можуть свідчити про нерегулярне приймання препарату. У таких випадках замість автоматичного підвищення дози варто неупереджено оцінити прихильність, щоб запобігти надмірній замісній терапії.

Режим лікування слід узгоджувати зі способом життя та вподобаннями пацієнта. Якщо ранкове приймання натще є незручним, можна розглянути приймання перед сном. За складної схеми лікування або супутніх захворювань ШКТ альтернативні лікарські форми можуть зменшити варіабельність усмоктування та спростити лікування.

Оцінювання прихильності треба включати до стандартного обстеження в разі відхилень показників функції щитоподібної залози. Це допомагає відрізнити недостатню прихильність від недостатньої замісної терапії й уникнути необґрунтованого підвищення дози, яке після відновлення регулярного приймання може спричинити ятрогенний тиреотоксикоз.

Оскільки прихильність може змінюватися із часом, її потрібно регулярно переглядати, особливо за зміни повсякденного режиму, з віком або в разі появи супутніх захворювань. Вочевидь оптимізація

лікування левотироксином має ґрунтуватися не лише на біохімічних показниках, а й на персоналізованому оцінюванні прихильності та потреб пацієнта.

МАЙБУТНІ НАПРЯМИ ТА ПРІОРИТЕТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Попри поширеність первинного гіпотиреозу та широке застосування левотироксину, оцінювання й поліпшення прихильності в клінічній практиці потребують подальшого вивчення. Важливим завданням є розроблення точних і практичних методів, які поєднуватимуть поведінкові та біохімічні показники. Перспективними є цифрові технології моніторингу, однак необхідним є оцінювання їх прийнятності, доступності й економічної доцільності.

Потрібні якісні дослідження ефективності спрощених режимів приймання, альтернативних лікарських форм, освітніх програм і цифрових засобів. Вони мають оцінювати як прихильність, так і стабільність функції щитоподібної залози, контроль симптомів і результати, про які повідомляють пацієнти.

Доцільно також розробити практичні алгоритми, котрі допоможуть відрізнити недостатню прихильність від недостатньої замісної терапії та запобігти необґрунтованому підвищенню дози. Виявлення груп підвищеного ризику дасть змогу добирати цільові втручання, режими дозування та лікарські форми.

Окремого вивчення потребує довгостроковий вплив прихильності на серцево-судинний ризик, частоту переломів і використання медичної допомоги. Отже, майбутні дослідження мають не лише кількісно оцінювати прихильність, а й порівнювати клінічну ефективність персоналізованих підходів зі стандартним корегуванням дози за концентрацією ТТГ.

ВИСНОВКИ

Недостатня прихильність є однією з потенційно модифікованих причин нестабільності лікування левотироксином за первинного гіпотиреозу. Її складно виявити, оскільки вона може бути частковою або періодичною, а нестабільність концентрації ТТГ може також виникати через неправильне приймання препарату, взаємодію з їжею чи лікарськими засобами, зміну потреби в левотироксині або порушення його всмоктування.

Тому прихильність слід оцінювати в межах комплексного, орієнтованого на пацієнта підходу, а не лише за біохімічними показниками. Виявлення індивідуальних перешкод і відповідне корегування навчання пацієнта, режиму приймання, дозування або лікарської форми можуть сприяти більш стабільному та, відповідно, ефективному лікуванню. Водночас потрібні подальші дослідження впливу таких утручань на довгострокові клінічні й орієнтовані на пацієнта результати.

Література

Razvi S. Levothyroxine adherence in primary hypothyroidism: clinical impact, measurement challenges, and opportunities for personalized care. Current Medical Research and Opinion. 2026; 1-13. doi: 10.1080/03007995.2026.2740285.

ОНОВЛЕНИЙ КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ (AACE): АЛГОРИТМИ ВЕДЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є прогресивним метаболічним захворюванням, що пов'язане зі значною захворюваністю та смертністю внаслідок серцево-судинних, ниркових, печінкових й інших ускладнень. Сучасний підхід до його лікування вийшов за межі суто глюкозоцентричної стратегії та передбачає комплексну, індивідуалізовану допомогу, спрямовану на контроль глікемії, корекцію надлишкової маси тіла, а також профілактику й лікування серцево-судинних і ниркових захворювань та інших супутніх станів. Раннє виявлення переддіабету та ЦД, точна діагностика й терапія є необхідними для зниження ризику довгострокових ускладнень.

Сучасна стратегія лікування передбачає модифікацію способу життя як основу терапії, тоді як вибір фармакотерапії визначається індивідуальними цілями глікемічного контролю, потребою в зниженні маси тіла, наявністю супутніх захворювань, ризиком гіпоглікемії, фармакологічним навантаженням, доступністю та вартістю лікування. Сучасні протидіабетичні препарати, що належать до груп агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), подвійних агоністів рецепторів глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду та ГПП-1 (арГІП/ГПП-1), а також інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), демонструють переваги, які виходять за межі контролю глікемії. Ці цукрознижувальні агенти мають доведені позитивні ефекти щодо зниження маси тіла, поліпшення метаболічного здоров'я, зменшення серцево-судинних і ниркових ризиків, частоти госпіталізації з приводу основних серцево-судинних ускладнень.

Оновлені алгоритми Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) 2026 року

1.	Модифікація способу життя є основою терапії ЦД2.
2.	Використовуйте всеохопний підхід до зниження маси тіла для досягнення клінічних цілей.
3.	Підбір фармакотерапії має ґрунтуватися на цільових показниках глікемії та коморбідних станах (надлишкова вага / ожиріння, атеросклероз, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, обструктивне апное сну).
4.	Вибір терапії має враховувати доступність препаратів та їх простоту у використанні.
5.	Цільові показники глікемії (HbA1c, ІМГ, TIR, глюкоза крові натще, постпрандіальна глікемія) мають бути індивідуалізованими.
6.	Оптимальний рівень HbA1c (або ІМГ) становить <6,5% або має бути максимально наближеним до цільових значень (зважаючи на безпеку та досяжність).
7.	Слід уникати терапевтичної інерції: досягайте цільових значень якомога раніше (<3 місяці).
8.	Не допускайте гіпоглікемії.
9.	Безперервний моніторинг глюкози рекомендовано для дорослих із ЦД2 для досягнення цільових рівнів глікемії.
10.	Для оптимального контролю ЦД2 необхідний менеджмент коморбідних станів та ускладнень.

Рис. 1. Основні принципи ведення ЦД2 у дорослих

Примітки. HbA1c – глікований гемоглобін; TIR (time in range) – час у цільовому діапазоні глікемії; ІМГ – індикатор менеджменту глікемії.



Рис. 2. Ведення переддіабету

Примітки. ER – пролонговане вивільнення; АССЗ – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; АТ – артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; МАСХП – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; ПГКН – порушення глікемії крові натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози.

[а] Згідно з критеріями NCEP ATP III (наявність будь-яких 3 критеріїв з 5: окружність талії ≥102 см для чоловіків та ≥88 см для жінок; тригліцериди ≥1,7 ммоль/л; ліпопротеїни високої щільності <1,03 ммоль/л для чоловіків та <1,29 ммоль/л для жінок; АТ ≥130/85 мм рт. ст.; глюкоза крові натще ≥5,6 ммоль/л).

[6] Показаннями до фармакотерапії ожиріння є ожиріння або надлишкова вага з ІМТ >27 кг/м², асоційовані з ускладненнями надлишкового відкладення жиру, зокрема переддіабетом. Препарати першої лінії для терапії ожиріння (цільова втрата ваги від >7 до 10%, що доведено уповільнює прогресування до ЦД2): ін'єкційний семаглутид, тирзепатид, фентермін / топірамат ER. Також розгляньте призначення препаратів другої лінії (фентермін коротким курсом, орлістат, налтрексон ER / бупропіон ER), якщо терапія першої лінії недоступна.

[в] Інфаркт міокарда, інсульт, симптоматичне захворювання периферичних артерій в анамнезі; також схвалений для метаболічно-асоційованого стеатогепатозу з фіброзом середнього та тяжкого ступенів.

[г] Також розглянути призначення скринінгу II стадії ЦД1 в осіб з переддіабетом і особистим та/або сімейним анамнезом автоімунних станів незалежно від ІМТ. У разі позитивного скринінгу рекомендовано терапію для запобігання прогресуванню до III стадії ЦД1.

[г] Показаннями до проведення баріатричної хірургії є ІМТ >40 кг/м² або >35 кг/м² за наявності ускладнень надлишкового відкладення жиру.

забезпечують структурований підхід до реалізації цієї пацієнтоорієнтованої стратегії. Вони охоплюють профілактику й лікування переддіабету, сучасні підходи до діагностики та класифікації ЦД, вибір цукрознижувальної терапії з огляду на супутні хвороби й ускладнення, рекомендацію щодо початку та титрації інсулінотерапії, а також розширений огляд сучасних протидіабетичних препаратів, їх взаємодії між собою та впливу на коморбідні стани. Особлива увага приділяється новітнім протидіабетичним препаратам (арГПП-1, арГІП/ГПП-1, іНЗКТГ-2), які останніми роками посіли провідне місце у фармакотерапії діабету, надлишкової ваги та метаболічно-асоційованих супутніх захворювань.

У цьому матеріалі представлено адаптовані алгоритми AACE від 2026 року. Зручний візуальний формат дає змогу впровадити ці алгоритми в клінічну практику широкого кола медичних спеціалістів, що займаються лікуванням пацієнтів із ЦД2 та його коморбідних станів.



Рис. 3. Класифікація ЦД

Примітки. HNF1α – гепатоцитарний нуклеарний фактор-1α; LADA – латентний автоімунний діабет дорослих; ГКН – глюкоза крові натще; ГКС – глюкокортикостероїди; ДКА – діабетичний кетоацидоз; IP – інсулінорезистентність; ОГТТ – оральний глюкозотолерантний тест; ПЗ – підшлункова залоза.

[а] Для осіб азійського походження застосовуються нижчі порогові значення ІМТ для надлишкової ваги й ожиріння.

[б] Обтяжений сімейний анамнез – ожиріння та ЦД2 у кількох членів сім'ї, а також наявність соціальних факторів здоров'я, асоційованих із ЦД2 (низький соціоекономічний статус, рівень освіти; працевлаштування; доступність їжі, медичної допомоги; соціальна підтримка тощо) підвищують імовірність ЦД2 порівняно з іншими типами ЦД (наприклад, моногенним).

[в] Незважаючи на адекватне призначення та прихильність до терапії, рівні глюкози вище цільових значень.

[г] ДКА має бути показанням для термінового клінічного оцінювання ЦД1. Також ДКА може виникати при фенотипі ЦД2 (наприклад, схильний до кетозу діабет).

[ґ] Автоантитіла при ЦД1: антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти, IA-2, цинкового транспортера-8, інсуліну (якщо інсулінотерапія не призначалася раніше). Приймання ГКС або імуносупресія можуть маскувати позитивний статус автоантитіл.

[д] Для інтерпретації рівня С-пептиду потрібна одночасна перевірка рівня глюкози крові (глікемія має становити >4 мг/дл). Гіпоглікемія, а також тяжка гіперглікемія / ДКА здатні знижувати рівні С-пептиду – може знадобитися повторний аналіз для уточнення діагнозу.

[е] Неочікувано високий рівень IP, особливо в комбінації з ознаками гіперкортицизму чи акромегалії.

[є] Рівень С-пептиду знижується при переважній більшості підтипів моногенного ЦД (наприклад, HNF1α-асоційований ЦД може потребувати інсулінотерапії з прогресуванням хвороби).

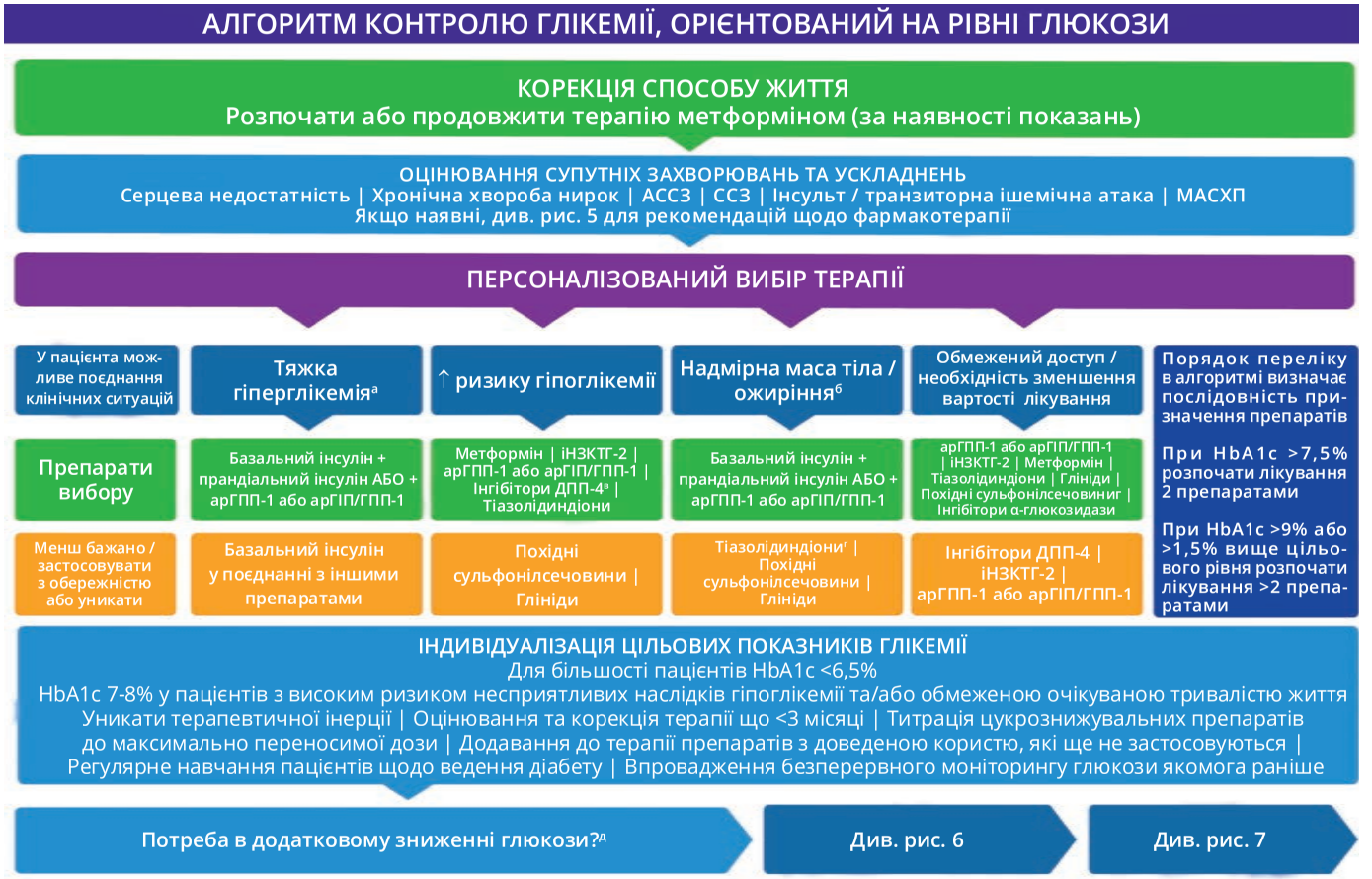


Рис. 4. Контроль глікемії, орієнтований на рівень глюкози

Примітки. ДПП – дипептидилпептидаза-4.

[а] При HbA1c >10% та/або рівні глюкози >16,7 ммоль/л із клінічними симптомами слід розглянути початок терапії базальним інсуліном (див. рис. 6). Не рекомендується застосовувати арГПП-1 або арГІП/ГПП-1 як монотерапію при тяжкій гіперглікемії – через необхідність поступового титрування дози контроль глікемії може бути досягнутий занадто пізно. Після усунення глюзокотоксичності план лікування можна переглянути та призначити інші препарати.

[б] Див. алгоритм AACE з лікування ожиріння та хронічних захворювань, пов'язаних з ожирінням (оновлення 2025 року).

[в] Інгібітори ДПП-4 не слід застосовувати одночасно з арГПП-1 або арГІП/ГПП-1.

[г] Похідні сульфонілсечовини в пацієнтів похилого віку можуть бути небажаними через підвищений ризик гіпоглікемії.

[ґ] Тіазолідиндіони можуть спричиняти збільшення маси тіла, частково внаслідок затримки рідини.

[д] Якщо, незважаючи на адекватну терапію та належне дотримання лікування, цільового контролю глікемії не досягнуто, слід переглянути діагноз відповідно до алгоритму, наведеного на рисунку 3.



Рис. 5. Контроль глікемії, орієнтований на коморбідні стани й ускладнення ЦД2

Примітки.

[а] У більшості клінічних досліджень серцево-судинних наслідків метформін застосовували як базову терапію.

[б] При тяжкій гіперглікемії (HbA1c >10% та/або рівні глюкози >6,7 ммоль/л) із клінічними симптомами слід розглянути початок терапії базальним інсуліном (див. рис. 6). Не рекомендується застосовувати арГПП-1 або арГІП/ГПП-1 як монотерапію при тяжкій гіперглікемії – через необхідність поступового титрування дози контроль глікемії може бути досягнутий занадто пізно.

[в] Використовуйте іНЗКТГ-2 з доведеною ефективністю при серцевій недостатності (дапагліфлозин, емпагліфлозин). Семаглутид або тирзепатид можуть бути потенційно корисними при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду, пов'язаній з ожирінням.

[г] Тіазолідиндіони протипоказані при серцевій недостатності III-IV функціонального класу за NYHA. Перед початком лікування потрібно зважити потенційну користь і ризик набору ваги. Стартова доза становить 15 мг, збільшення дози має проводитися через >4 тижні приймання.

[ґ] При хронічній хворобі нирок застосовуйте іНЗКТГ-2 з доведеною нефрозахисною дією (канагліфлозин, дапагліфлозин або емпагліфлозин) чи арГПП-1 (ін'єкційний семаглутид).

[д] Високий ризик АССЗ: вік ≥55 років; альбумінурія або протеїнурія; артеріальна гіпертензія та гіпертрофія лівого шлуночка; систолічна чи діастолічна дисфункція лівого шлуночка; індекс гомілково-плечового тиску <0,9.

[е] Агоністи рецепторів ГПП-1: пероральний або підшкірний семаглутид, ліраглутид або дулаглутид.

[є] Інгібітори НЗКТГ-2: канагліфлозин, емпагліфлозин або дапагліфлозин.

[ж] Для профілактики інсульту: підшкірний семаглутид або дулаглутид.

[з] У разі МАСХП: семаглутид або тирзепатид.



Рис. 6. Ініціація та титрування інсулінотерапії

Примітки. BeAM (bedtime minus AM fasting glucose) – різниця між рівнем глюкози перед сном і вранці натще; НПХ – нейтральний протамін Хагедорна.

[а] При тяжкій гіперглікемії потрібно знизити рівень глюкози настільки швидко та безпечно, наскільки можливо. Не рекомендується застосовувати арГПП-1 або арГІП/ГПП-1 як монотерапію при тяжкій гіперглікемії – через необхідність поступового титрування дози контроль глікемії може бути досягнутий занадто пізно. Потрібно розглянути діагностику інших типів ЦД, зокрема ЦД1, якщо це клінічно обґрунтовано (див. рис. 3). Початкові режими інсулінотерапії: а) монотерапія базальним інсуліном, б) базисно-болюсна терапія, в) фіксоване дозування базального інсуліну + арГПП-1.

[б] Базовими цільовими показниками глікемії є рівні HbA1c або індикатор менеджменту глікемії <6,5% без розвитку гіпоглікемії. Також цільові показники глікемії можуть включати TIR, ГКН, постпрандіальну глюкозу. Цільові показники мають бути індивідуалізованими та можуть бути вищими за наявності коморбідних станів, високого ризику розвитку негативних ефектів гіпоглікемії, а також у осіб зі зниженою очікуваною тривалістю життя.

[в] Також слід розглянути режим фіксованого дозування базального інсуліну + арГПП-1. У разі призначення арГПП-1 або арГІП/ГПП-1 варто скасувати інгібітори ДПП-4.

[г] Лікар має регулярно наголошувати на важливості модифікації способу життя та надавати рекомендації.

[ґ] Див. рис. 5.

[д] Гларгін 100 Од/мл: титрація що 2-3 дні. Інші базальні інсуліни тривалої дії (гларгін 300 Од/мл, деглюдек 100 та 200 Од/мл): титрація що 3-5 днів. Пацієнти старшого віку й особи з нирковою недостатністю більш схильні до розвитку гіпоглікемії, тому в цих випадках слід розглядати триваліші інтервали титрації.

[е] Базальні аналоги демонструють менший потенціал до виникнення гіпоглікемії, ніж інсуліни НПХ. При переході з інсуліну НПХ на базальні аналоги слід застосовувати 80% від загальної добової дози (в Од).

[є] Показник BeAM >50 мг/дл (>2,8 ммоль/л) може вказувати на те, що базальний інсулін призначений в оптимальному дозуванні, а покращення глікемії після їди має досягатися призначенням прандіального інсуліну.

[ж] Слід розглянути призначення арГПП-1 або арГІП/ГПП-1, якщо вони ще не застосовуються.

[з] Прийом їжі з найбільшим умістом вуглеводів.

ТАБЛИЦЯ 1. Фармакотерапія ЦД2

Характеристики		Метформін	арГПП-1	арГІП/ГПП-1	іНЗКТГ-2	ТЗД	іДПП-4	СС	ГЛН	іАГ	Інсулін
Ефективність у ↓ глюкози[а]		++	++/+++	++/++++	+/++	++	+/++	++/+++	+/++	+/++	++++
АССЗ	МАСЕ	–	Користь[б]	Користь[б]	Користь[в]	–	–	–	–	–	–
	Інсульт	–	Користь[г]	Користь[г]	Користь[в]	Користь	–	–	–	–	–
СН[г]		–	Потенційна користь[г]	Потенційна користь[г]	Користь	Протипоказані (NYHA III/IV)[д]	Саксагліптин, алогліптин[е]	–	–	–	Середній
ХХН		–	Користь[г]	Користь	Користь	–	–	–	–	–	–
Ураження нирок		Зниження дози при рШКФ 30-45[є]	Ексенатид: рШКФ 30-45[ж]	–	↓ ефективності контролю глікемії при зниженій рШКФ; перевірте порогові значення рШКФ для окремих препаратів[з]	–	Корекція дози[и]	↑ ризику гіпоглікемії	↑ ризику гіпоглікемії	Протипоказані, якщо рШКФ <25 або креатинін >2 мг/дл	↑ ризику гіпоглікемії
		Протипоказаний у разі рШКФ <30[є]	Протипоказані при рШКФ <30								
Ризик гіпоглікемії		–	–	–	–	–	–	Від середнього до високого[і]	Від низького до середнього	–	Від середнього до високого
Маса тіла		Невелика втрата	Схуднення	Схуднення	Помірна втрата	Набір[д]	–	Набір	–	–	Набір
МАСХП[ї]	Стеатогепатоз	–	Користь[й]	Потенційна користь	Потенційна користь	Потенційна користь	–	–	–	–	Потенційна користь
	МАСГ	–	Користь[й]	Потенційна користь	–	Потенційна користь	–	–	–	–	–
	Прогресування фіброзу	–	Користь[й]	Потенційна користь	–	Потенційна користь	–	–	–	–	–
	Регрес фіброзу	–	Користь[й]	Потенційна користь	Потенційна користь	Потенційна користь	–	–	–	–	–

Побічні ефекти з боку ШКТ	Від помірних до середньовираженихᵏ	Середньовираженіᵏ	Середньовираженіᵏ	–	–	–	–	–	Середньовиражені	–
Інші фактори	–	МТС/ MEN2	ОАС МТС/ MEN2	Інфекції сечостатевої системи; еуглікемічний ДКАᵑ; ↑ ризику переломівᵐ	↑ ризику переломівᵐ; Са сечового міхура	Рідко – артралгії/ міалгії	–	–	–	–
Доступність/вартість	$	$$$	$$$	$$$	$	$-$$	$	$-$$	$-$$	$-$$$

Примітки. ■ *Доведена користь.* ■ *Застосовувати з обережністю.* ■ *Протипоказано.* ■ *Нейтральний ефект / ефект не вивчався / недостатньо доказів.*
MACE – основні несприятливі серцево-судинні події (серцево-судинна смерть + нефатальний інфаркт міокарда + нефатальний інсульт); MEN2 – множинна ендокринна неоплазія 2-го типу; МТС – медулярна карцинома щитоподібної залози; ГЛН – глініди; іАГ – інгібітори α-глюкозидази; іДПП-4 – інгібітори ДПП-4; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; ОАС – обструктивне апное сну; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; СН – серцева недостатність; СС – сульфонілсечовина; ТЗД – тіазолідиндіони; ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.
ᵃ Кожен + приблизно відповідає зниженню HbA1c на 0,5%.
ᵇ Переваги арГПП-1 щодо MACE продемонстровані для ліраглутиду, дулаглутиду та семаглутиду (перорального або підшкірного). Тирзепатид не поступається дулаглутиду за впливом на MACE.
ᵉ Переваги іНЗКТГ-2 щодо MACE, а також потенційна користь щодо геморагічного інсульту продемонстровані для емпагліфлозину та канагліфлозину.
ᶻ Переваги щодо інсульту та ХХН продемонстровані для дулаглутиду й семаглутиду. Тирзепатид не поступається дулаглутиду щодо впливу на інсульт.
ʳ СН зі збереженою фракцією викиду, асоційована з ожирінням.
ᵈ ТЗД збільшують затримку рідини й набряки, тому вони протипоказані при застійній СН III-IV функціонального класу за NYHA.
ᵉ Підвищений ризик госпіталізації через застійну СН спостерігається при застосуванні саксагліптину й алогліптину.
ᵋ Протипоказано при ХХН IV стадії (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). У разі ХХН IIIb стадії (рШКФ від 30 до <45 мл/хв/1,73 м²) не слід розпочинати лікування або його слід розпочинати з обережністю, максимально до 500 мг двічі на добу. Тимчасово скасувати препарат за гострого пошкодження нирок або перед внутрішньовенним уведенням контрастної речовини.
ᵡ Ексенатид: у разі ХХН IIIb стадії (рШКФ від 30 до <45 мл/хв/1,73 м²) застосування не рекомендується або потрібний ретельний моніторинг.
ᶾ Порогові значення рШКФ для початку та/або продовження лікування при ХХН відрізняються залежно від конкретного іНЗКТГ-2. Потрібно перевіряти специфічні для кожного препарату порогові значення рШКФ. Не застосовувати при рШКФ <20 мл/хв/1,73 м².
ᵘ Лінагліптин є єдиним препаратом цієї групи, дозування котрого не потребує корекції при ураженні нирок.
ⁱ Ризик гіпоглікемії при застосуванні одного препарату може бути низьким, але він зростає при комбінуванні з іншими препаратами або за наявності ХХН. У разі ХХН перевагу слід віддавати глібуриду замість глімепіриду або гліклазиду.
ʲ Адаптовано за Cusi та співавт. (2025).
ᵞ Користь продемонстровано для семаглутиду.
ᵏ При негативних ефектах з боку ШКТ рекомендуються повільне титрування дози, контроль розміру порцій їжі та, якщо побічні ефекти є вираженими, повернення до попередньої дози, яку пацієнт переносив.
ᵑ До провокувальних факторів ризику еуглікемічного ДКА належать серйозні супутні хвороби, хірургічне втручання, необґрунтоване / занадто швидке зниження дози інсуліну й голодування.
ᵐ Повідомлялося при застосуванні канагліфлозину, дапагліфлозину та піоглітазону.

ТАБЛИЦЯ 2. Фармакотерапія ожиріння

Характеристики	Тирзепатид	Семаглутид	Ліраглутид	Фентермін / топірамат ER	Налтрексон ER / бупропіон ER	Орлістат	Фентермінᵃ
Клас	арГІП/ГПП-1	арГПП-1	арГПП-1	Симпатоміметик / аміонометильований препарат	Антагоніст опіоїдних рецепторів / іЗЗНД	Інгібітор ліпази ШКТ	Симпатоміметик
Зниження маси тілаᵇ	13-20% 10-12% (ЦД2)	12-15% 8-11% (ЦД2)	5-6% 3-4% (ЦД2)	8-10% 4-7% (ЦД2)	4-5% 3-4% (ЦД2)	3-4% 3% (ЦД2)	3-5%
Зниження HbA1c при ЦД2	1,9-2,5%	1,4-2,1% 1,2% (пероральний)	0,8-1,9%	0,4%	0,5-0,6%	0,6%	Дані відсутні
Механізм	↓ апетиту ↑ насичення/ситості Уповільнення випорожнення шлунка	↓ апетиту ↑ насичення/ситості Уповільнення випорожнення шлунка	↓ апетиту ↑ насичення/ситості Уповільнення випорожнення шлунка	↓ апетиту ↑ ситості	↓ потягу до їжі ↓ апетиту	↓ всмоктування жирів	↓ апетиту

Спосіб уведення	Підшкірна ін'єкція 1 раз на тиждень	Підшкірна ін'єкція 1 раз на тиждень	Підшкірна ін'єкція щодня	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально
Доза (мін. – макс.)	2,5-15 мг 1 раз на тиждень	0,25-2,4 мг 1 раз на тиждень	0,6-3 мг щодня	3,75 мг / 23 мг → 15 мг / 92 мг щодня	8 мг / 90 мг → 16 мг / 180 мг двічі на день	60-120 мг 3 рази на день	15-37,5 мг щодня
Титрація дози	↑ 2,5 мг 1 раз на тиждень що 4 тижні	↑ 0,5; 1; 1,7 та 2,4 мг щотижня, що 4 тижні (ожиріння) ↑ 0,5; 1 і 2 мг щотижня, що 4 тижні (ЦД2)	↑ 0,6 мг/кг щотижня	↑ до 7,5 мг / 46 мг щодня	↑ 1 таблетка на тиждень	↓ до 60 мг, якщо 120 мг не переноситься	Титрація дози відповідно до потреби
Основні побічні ефекти	Нудота/блювання, діарея, закреп, диспепсія, біль у животі, панкреатит, захворювання жовчного міхура, головний біль, гостре ушкодження нирок, гіпоглікемія	Нудота/блювання, діарея, закреп, диспепсія, біль у животі, панкреатит, захворювання жовчного міхура, головний біль, гостре ушкодження нирок, гіпоглікемія	Нудота/блювання, діарея, закреп, диспепсія, біль у животі, панкреатит, захворювання жовчного міхура, головний біль, гостре ушкодження нирок, гіпоглікемія	Парестезії, сухість у роті, головний біль, запаморочення, безсоння, зміни смаку, закреп, нудота, тахікардія	Нудота/блювання, закреп, головний біль, запаморочення, суїцидальність, сухість у роті, гіпертензія, безсоння	Раптові позиви до дефекації, жирний/маслянистий кал, нетримання калу, дефіцит жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K)	Серцебиття, тахікардія, гіпертензія, неспокій, ажитація, запаморочення, безсоння, головний біль, легенева гіпертензія, залежність
Застереження	Анамнез панкреатиту, тяжке захворювання ШКТ і гастропарез, порушення функції нирок, діабетична ретинопатія, періопераційна аспірація, вагітність, суїцидальні думки	Анамнез панкреатиту, тяжке захворювання ШКТ і гастропарез, порушення функції нирок, діабетична ретинопатія, періопераційна аспірація, вагітність, неартеріальна передня ішемічна оптична нейропатія	Анамнез панкреатиту, тяжкі захворювання ШКТ і гастропарез, порушення функції нирок, діабетична ретинопатія, періопераційна аспірація, вагітність	Жінки репродуктивного віку, ембріофетальна токсичність, депресія, суїцидальність, розлади настрою та сну, когнітивні порушення, метаболічний ацидоз, ниркові камені	Вагітність, закритокутова глаукома, гіпоглікемія, зловживання лікарськими засобами в анамнезі, ризик судом, біполярний розлад, порушення функції печінки, порушення функції нирок	Анамнез гіпероксалурії, оксалатні камені в нирках, нервова анорексія в анамнезі, булімія в анамнезі, вагітність	Похилий вік, гіпертензія, судоми, кліренс креатиніну <30 мл/хв
Протипоказання[в]	Особистий або сімейний анамнез МТС або MEN2	Особистий або сімейний анамнез МТС або MEN2	Особистий або сімейний анамнез МТС або MEN2	Глаукома, гіпертиреоз, ажитація, інгібітори МАО протягом останніх 14 днів, АССЗ, зловживання лікарськими засобами, суїцидальність	Інгібітори МАО протягом останніх 14 днів, розлади харчової поведінки, хронічне застосування опіоїдів, різке припинення вживання алкоголю та деяких препаратів[г]	Хронічна мальабсорбція, холестаз	Інгібітори МАО протягом останніх 14 днів, АССЗ, глаукома, анамнез зловживання лікарськими засобами
Доступність/вартість	$$$	$$$	$$$	$$	$$	$$	$

Примітки. іЗЗНД – інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та допаміну; МАО – моноамінооксидаза. [а] Схвалений для короткострокового застосування ≤3 місяці. [б] Приблизні відсотки зниження маси тіла (плацебо-скореговані) після 52-72 тижнів лікування, за винятком фентерміну (12 тижнів). [в] Усі препарати протипоказані під час вагітності та лактації. [г] Бензодіазепіни, барбітурати та протиепілептичні препарати.

Література

Samson S., Vellanki P., Blonde L., et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: algorithm for management of adults with type 2 diabetes – 2026 update. Endocrine Practice. 2026; 32: 473-518. doi: 10.1016/j.eprac.2026.01.006.

ДОСЛІДЖЕННЯ PERSON ПРОДЕМОНСТРУВАЛО ПОКРАЩЕННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ВНАСЛІДОК ДІЄТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ ЗА ФЕНОТИПОМ ТКАНИНОСПЕЦИФІЧНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Відомо, що здорове харчування покращує кардіометаболічне здоров'я. Проте значна частина людей не демонструє клінічно значущого покращення після дієтичного втручання. Різні реакції на дієту залежать від низки чинників, як-от стать, харчові звички, склад кишкової мікробіоти та метаболічний фенотип. Точне харчування, що ґрунтується на індивідуальних ознаках, може підвищити ефективність дієтичних утручань для покращення метаболічного здоров'я.

Є дані, що показники, пов'язані з метаболізмом глюкози, дією інсуліну або інсулінорезистентністю (ІР), передбачають реакцію на модифікацію дієти. Важливо, що ІР може бути обмеженою певними інсуліночутливими тканинами, зокрема скелетними м'язами та печінкою. Було встановлено: особи з печінковою ІР (ПІР) мають чіткі відмінності в метаболомі, ліпідомі та транскриптомі жирової тканини, а також у профілі системного запалення порівняно з особами з м'язовою ІР (МІР). Отже, люди з різними тканиноспецифічними фенотипами ІР можуть по-різному реагувати на дієтичне втручання.

За результатами дослідження CORDIOPREV-DIAB, особи з МІР краще реагували на дієту з високим умістом мононенасичених жирних кислот, тоді як люди з ПІР краще реагували на дієту з низьким умістом жирів і високим умістом складних вуглеводів. Окрім того, було показано, що дієти з високим умістом білка та клітковини, а також середземноморська дієта знижують уміст жиру в печінці, покращуючи чутливість печінки до інсуліну. Якість харчових жирів може впливати на метаболізм ліпідів у скелетних м'язах і периферичну чутливість до інсуліну. Проте наразі бракує добре спланованих, проспективних, рандомізованих, ізокалорійних інтервенційних досліджень дієти для перевірки ефективності точного харчування на основі тканиноспецифічного фенотипу ІР. У дослідженні PERSON вивчали впливи модифікації складу макронутрієнтів у раціоні відповідно до фенотипів МІР і ПІР на показники гомеостазу глюкози, кардіометаболічного здоров'я, пов'язаної зі здоров'ям якості життя та суб'єктивного добробуту.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСНИКІВ

Із травня 2018 р. до листопада 2021 р. було зареєстровано 990 чоловіків і жінок віком 40-75 років з індексом маси тіла (ІМТ) 25-40 кг/м^2, з яких 877 пройшли повну перевірку на відповідність критеріям. Під час скринінгу тканиноспецифічну ІР визначали за індексом чутливості м'язів до інсуліну (MISI) й індексом ПІР (HIRI), які розраховували за концентраціями глюкози й інсуліну в плазмі крові під час перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) у 7 точках. Для ідентифікації осіб з переважанням МІР або ПІР використовувалися тертильні межі MISI та HIRI з попереднього Маастрихтського дослідження.

Загалом було залучено 242 учасники, яких рандомізували до фенодієти А чи Б (n=121 у кожній групі). Група А включала осіб з МІР після дієти з високим умістом мононенасичених жирних кислот (ВМНЖК) й осіб з ПІР після дієти з низьким умістом жиру, високим умістом білка та клітковини (НЖВБК). Група Б включала осіб з МІР після дієти НЖВБК й осіб з ПІР після дієти ВМНЖК (рис. 1А). Дієтичне втручання полягало в щотижневих консультаціях щодо харчування та забезпеченні ключовими продуктами. Обидві дієти відповідали нідерландським настановам і були еукалорійними, щоб підтримувати стабільну масу тіла учасників упродовж дослідження. Цільовий склад макроелементів в обох дієтах описано в таблиці.

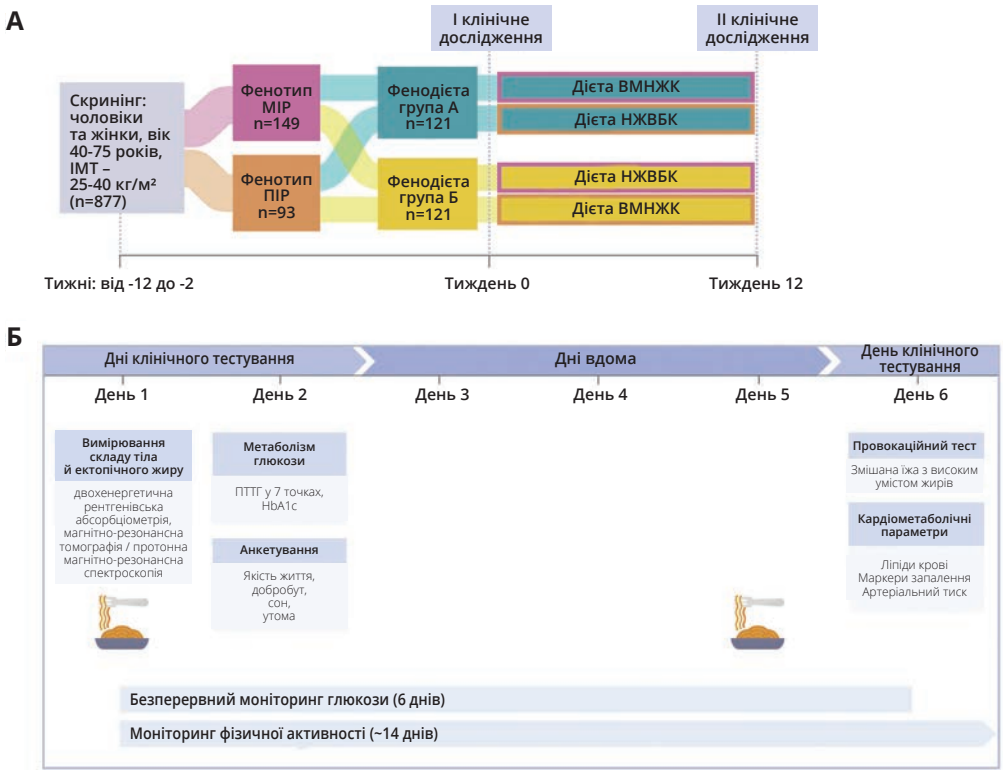


Рис. 1. Дизайн дослідження PERSON

ТАБЛИЦЯ. Цільовий склад нутрієнтів у дієтах, які застосовувалися в дослідженні PERSON

Показники	Дієта ВМНЖК	Дієта НЖВБК
Жири[1]	38	28
Мононенасичені	20	10
Поліненасичені	8	8
Насичені	8	8
Білки[1]	14	24
тваринного походження[2]	45	60
рослинного походження[2]	55	40
Вуглеводи[1]	42	42
моно- та дисахариди	12	12
Полісахариди	30	30
Клітковина (г/МДж)	3	>4
Алкоголь	<3	<3

Примітки: [1] відсоток енергії від загального енергоспоживання; [2] відсоток від загальної кількості білків; МДж – мегаджоуль.

Перше клінічне дослідження проводилося під час нульового тижня, друге – впродовж 12-го тижня (рис. 1Б). Загалом 58% рандомізованих учасників становили жінки; середній вік – 60 років, середній ІМТ – 29,9 кг/м². На початку дослідження 76% учасників мали нормальну толерантність глюкози; показник ІМТ був дещо вищим в осіб з фенотипом ПІР порівняно з MIP (p=0,037), а частота застосування протизапальних засобів була вищою в групі MIP порівняно з групою ПІР (p=0,041). За рештою показників (вік, застосування антидепресантів, антигіпертензивних засобів, статинів, сімейний анамнез діабету, статус зайнятості та рівень освіти) істотних відмінностей між групами не було. Дослідження завершили 94% учасників групи А та 88% учасників групи Б.

Звичний раціон харчування до початку втручання оцінювали за допомогою опитувальника частоти споживання їжі. Після виключення даних через заниження (n=27) або завищення (n=1) показників споживання енергії до аналізу було включено дані 213 учасників. Звичний раціон харчування був зіставним між групами, за винятком споживання енергії, яке було вищим у групі А (9,6 [7,8; 10,9] МДж порівняно з 8,6 [7,4; 10,6] МДж у групі Б). Середні частки калорій, отриманих із жирів, білків і вуглеводів, становили 37,7; 15,6 та 41,5% відповідно. Рівень дотримання обох дієт був високим; відмінностей між групами не виявлено.

Дотримання дієтичних рекомендацій оцінювали за допомогою 3 одноденних записів раціону, які запитували у випадковому порядку протягом 2-11-го тижнів утручання через мобільний застосунок, а також шляхом вимірювання профілю жирних кислот у плазмі крові до та після втручання. До аналізу було включено дані 206 учасників. Склад макронутрієнтів був порівнянним у групах А та Б. Учасники, рандомізовані до групи дієти ВМНЖК, повідомляли про вище споживання калорій із загальних жирів і мононенасичених жирних кислот, нижче споживання білків і клітковини, але подібне споживання насичених жирних кислот і вуглеводів порівняно з учасниками групи дієти НЖВБК. Частка мононенасичених жирних кислот у загальній концентрації жирних кислот у плазмі крові зросла в учасників групи ВМНЖК, але знизилася в групі НЖВБК. Концентрація насичених жирних кислот у плазмі крові знизилася після дотримання обох дієт.

РЕЗУЛЬТАТИ

- ***Первинним результатом дослідження був індекс диспозиції інсуліну, який не зазнав істотних змін у групах утручання***

Індекс диспозиції – інтегральний показник, що відображає секрецію інсуліну та чутливість до нього тканин. Значення індексу диспозиції до та після втручання становили: 412 (369-460) і 406 (365-451) у групі А; 357 (321-398) і 380 (343-423) у групі Б. Відмінності між групами не досягли рівня статистичної значущості (рис. 2А).

- ***Значніше покращення чутливості до інсуліну та гомеостазу глюкози в групі Б***

На відміну від групи А, в групі Б спостерігалися значуще зниження рівня інсуліну натще (рис. 2Б), рівнів глюкози й інсуліну через 2 години після навантаження глюкозою (рис. 2В та 2Г) й індексу HOMA-IR (рис. 2Ґ), а також істотне зростання показника MISI (рис. 2Е). Крім того, в групі Б значно зріс індекс Matsuda, який відображає чутливість до інсуліну всього організму – із 4,2 [3,9-4,6] до 5,1 [4,6-5,5] порівняно із 4,8 [4,4-5,3] до 5,1 [4,6-5,6] у групі А (p=0,004; рис. 2Д). Показники індексу HIRI суттєво знизилися в обох групах (p=0,021), але різниця між групами не було значущою (p=0,25). Спостерігалася тенденція до зниження рівня HbA1c у групі Б порівняно з групою А (p=0,091). Крім того, в групі Б було виявлено зниження площі під кривими глюкози (p=0,004) й інсуліну (p=0,076) порівняно з групою А.

- ***Значніше покращення чутливості до інсуліну та гомеостазу глюкози в групі Б спостерігалося в осіб з обома фенотипами***

Для показників, що продемонстрували значущу взаємодію «група*час», було проведено аналіз *post hoc* зі стратифікацією за фенотипом IP (рис. 3). Рівень інсуліну натще (рис. 3А) та показники індексів HOMA-IR (рис. 3Г), Matsuda (рис. 3Ґ) та MISI (рис. 3Д)

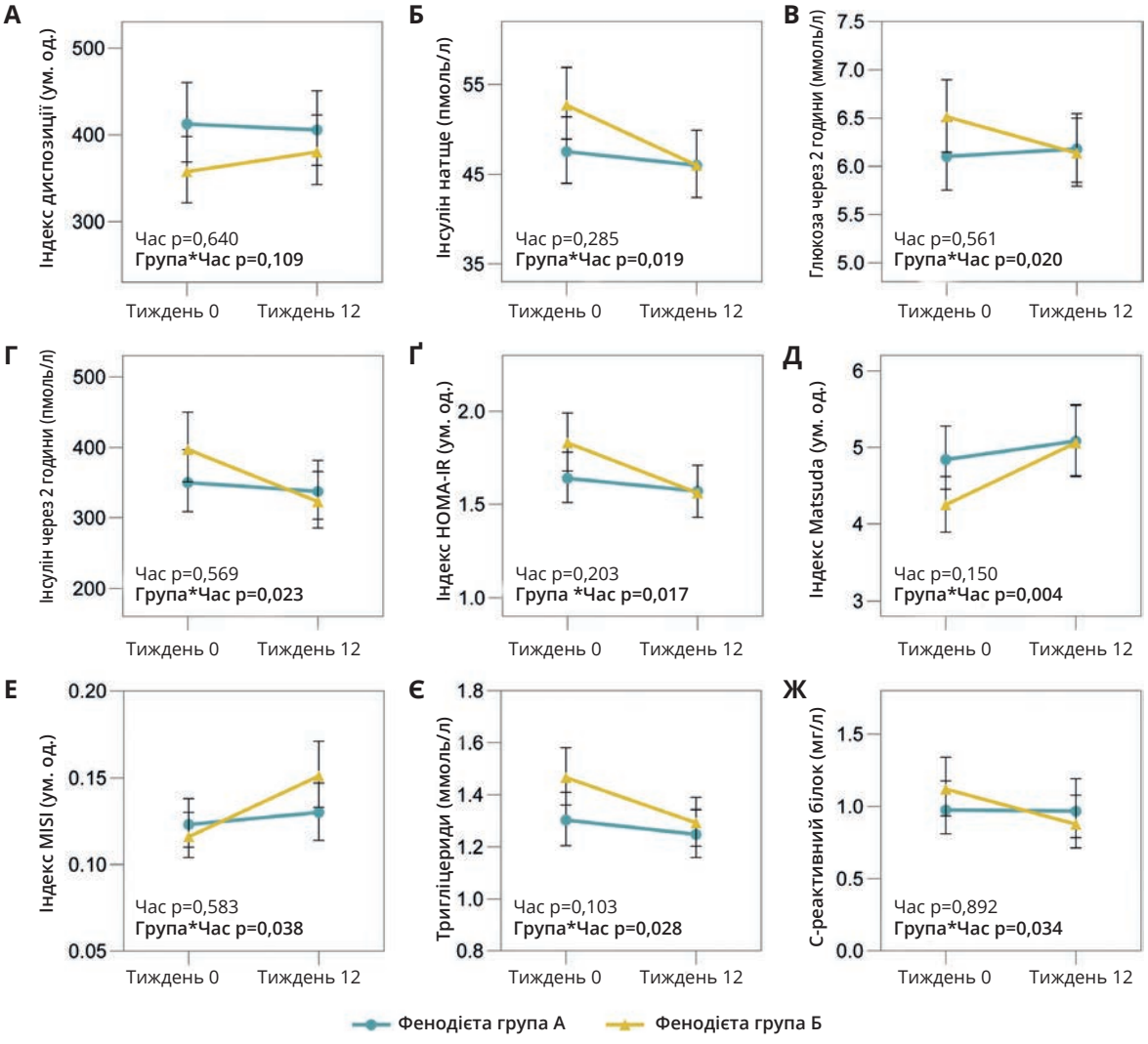


Рис. 2. Динаміка показників до й після втручання в групах А та Б

Примітки: дані представлено як оцінені граничні середні значення з 95% довірчими інтервалами, скореговані з урахуванням віку, статі та центру дослідження. Значення p <0,05 виділено жирним шрифтом. Ефекти втручання оцінювали за допомогою лінійної змішаної моделі для повторних вимірювань.

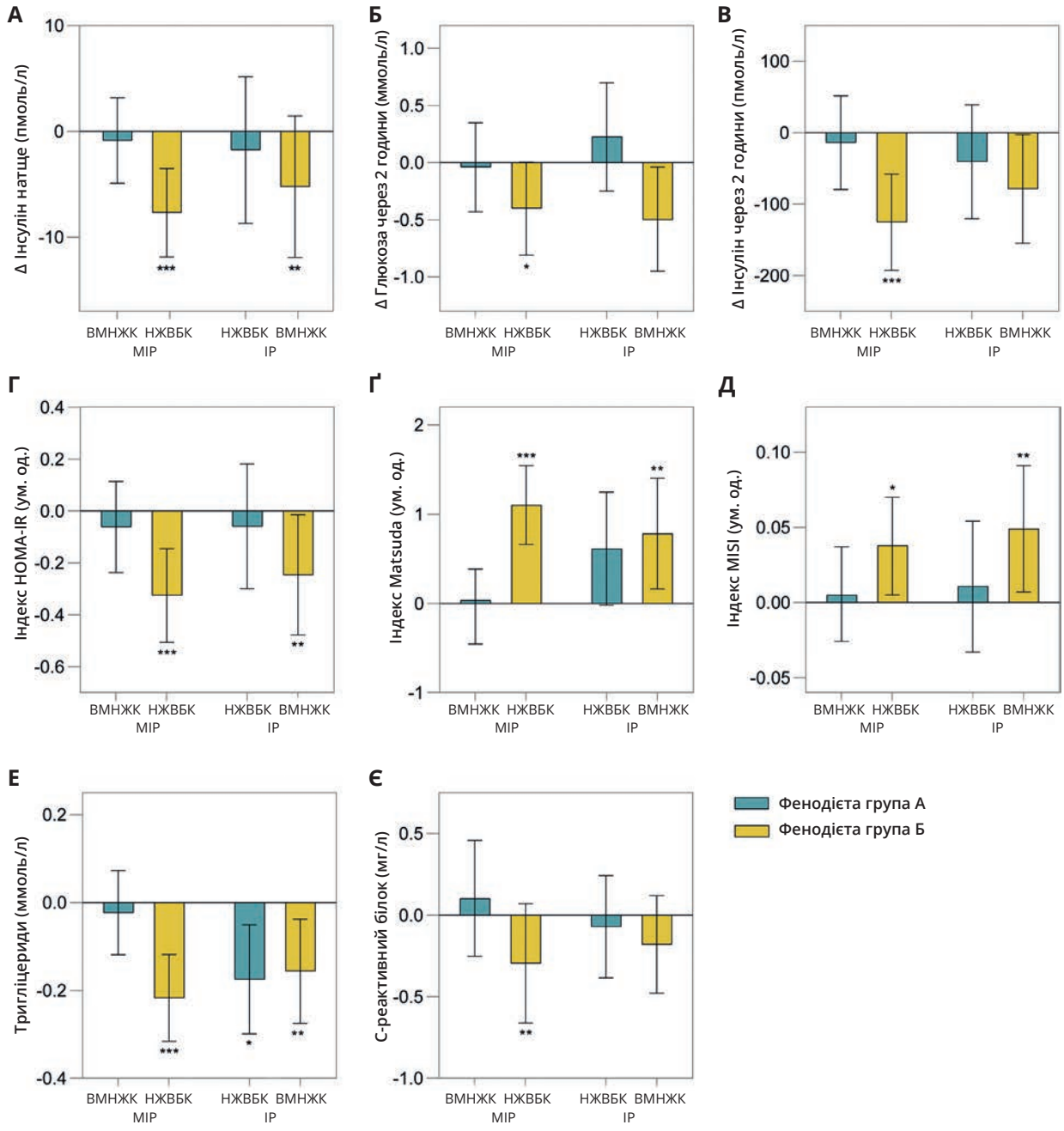


Рис. 3. Аналіз *post hoc* зі стратифікацією за фенотипом IP

*Примітки: дані представлено як оцінені граничні середні значення з 95% довірчими інтервалами, скореговані з урахуванням віку, статі та центру дослідження. Значення * p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001 для ефекту часу (за результатами перевірки за допомогою лінійної змішаної моделі для повторних вимірювань зі стратифікацією за фенотипом IP).*

покращилися в осіб з фенотипами MIP і ПІР у групі Б; у групі А ці показники не змінилися незалежно від фенотипу (рис. 3А, 3Г, 3Ґ, 3Д). У групі Б рівні глюкози й інсуліну через 2 години після навантаження значно знизилися в підгрупі MIP під впливом дієти НЖВБК, але в підгрупі ПІР під впливом дієти ВМНЖК зниження не досягло рівня статистичної значущості (рис. 3Б, 3В).

- ***Варіабельність глікемії не змінилася в жодній із груп***

Варіабельність глікемії в повсякденних умовах оцінювали протягом 6 днів за допомогою системи безперервного моніторингу рівня глюкози. Середні рівні глюкози, коефіцієнт варіації рівня глюкози, відсоток часу перебування рівня глюкози в цільовому діапазоні 3,9-7,8 ммоль/л і середня амплітуда коливань рівня глюкози не змінилися в жодній із груп.

- ***В обох групах спостерігалося незначне зниження маси тіла та зменшення кількості жирової тканини й ектопічного жиру***

Маса тіла зменшилася приблизно однаково в групах А та Б (~2,0 і ~2,7% відповідно). Для оцінювання складу тіла застосували метод двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Зниження маси тіла

відбулося за рахунок жирової тканини; спостерігалася тенденція до вираженішого зменшення цього показника в групі Б (p=0,058 порівняно з групою А). В обох групах зменшилася маса андроїдної та гіноїдної жирової тканини (p <0,001); зменшення маси гіноїдної жирової тканини було вищим у групі Б (p=0,035 порівняно з групою А).

В одному із центрів дослідження обсяг вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та вміст жиру в печінці й м'язах оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) усього тіла, в іншому центрі обсяг ВЖТ оцінювали за допомогою МРТ одного зрізу, а вміст жиру в печінці – методом протонної магнітно-резонансної спектроскопії. Обсяг ВЖТ та вміст жиру в печінці й м'язах зменшився в обох групах, значущих відмінностей між групами не було.

- ***Вираженіше зниження сироваткових рівнів тригліцеридів (ТГ) у групі Б та подібне зниження рівнів холестерину, вільних жирних кислот і артеріального тиску в обох групах***

В обох групах спостерігалося зниження рівня загального холестерину (ЗХ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові натще; в групі Б спостерігалася тенденція до значнішого зниження рівня ЗХ (p=0,078). Рівень ТГ у сироватці крові натще знизився в групі Б, але не змінився в групі А (p=0,028, рис. 2Є). Відсутність покращення рівнів ТГ у групі А була зумовлена відсутністю покращення в осіб з фенотипом MIP, які дотримувалися дієти ВМНЖК (рис. 3Е). Рівень вільних жирних кислот натще знизився в обох групах приблизно однаково. Обидва втручання сприяли значному зниженню систолічного й діастолічного артеріального тиску.

- ***Маркер системного запалення С-реактивний білок (СРБ) знизився лише в групі Б***

Рівень СРБ істотно знизився в групі Б за відсутності змін у групі А (1,12 [0,94-1,34] → 0,88 [0,71-1,08] та 0,98 [0,81-11,7] → 0,97 [0,78-119] мг/л відповідно; p=0,034; рис. 2Ж). Аналіз *post hoc* показав покращення рівня СРБ лише в осіб з фенотипом MIP, які дотримувалися дієти НЖВБК (рис. 3Є).

- ***Неоднозначний вплив утручань на суб'єктивне самопочуття***

Для оцінювання суб'єктивного самопочуття використовували опитувальники. Показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, не змінилися в жодній із груп. В обох групах спостерігалося суттєве зниження показника за шкалою сонливості Епворта, що свідчить про зменшення денної сонливості, хоча різниці між групами не було (p=0,12). Показник утоми за шкалою Чалдера мав тенденцію до зниження лише в групі Б, що вказує на зменшення суб'єктивно оцінюваної втоми (p=0,09). Показник суб'єктивного рівня стресу зріс у групі Б, що свідчить про підвищення рівня стресу порівняно з групою А (p=0,003).

- ***Фізична активність низької інтенсивності дещо знизилася в обох групах***

Фізичну активність об'єктивно вимірювали протягом 7 днів у звичних умовах життєдіяльності на початку та наприкінці періоду втручання за допомогою акселерометра, закріпленого на стегні. В обох групах рівень фізичної активності низької інтенсивності знизився від вихідного рівня до 12-го тижня без істотних відмінностей між групами. Показники фізичної активності середньої та високої інтенсивності в групах не змінилися.

ОБГОВОРЕННЯ

У проспективному дослідженні PERSON уперше було показано, що покращення кардіометаболічного здоров'я після модифікації складу макронутрієнтів у раціоні залежить від тканиноспецифічного фенотипу IP. Було продемонстровано виражені та клінічно значущі покращення чутливості до інсуліну, концентрації інсуліну й ТГ у плазмі крові натще, толерантності до глюкози та СРБ у групі Б порівняно з групою А. Отримані результати свідчать про більшу ефективність стратегії точного харчування, заснованої на тканиноспецифічних фенотипах IP, порівняно з універсальним дієтичним підходом за загальними дієтичними рекомендаціями щодо покращення кардіометаболічного здоров'я.

Вперше було показано, що особи з різними тканиноспецифічними фенотипами IP по-різному реагують на модифікацію макронутрієнтів у раціоні. Цікаво, що периферична, а не печінкова чутливість до інсуліну показала чітку різницю між групами А та Б. Індекс Matsuda значно покращився на ~20% у групі Б та лише на ~5% у групі А. Індекс MISI, концентрації глюкози й інсуліну через 2 години після навантаження глюкозою зазнали більших покращень у групі Б незалежно від фенотипу IP, тоді як чітких відповідей у групах А та Б щодо HIRI й рівня глікемії натще не спостерігалося. Індекси Matsuda та MISI переважно відображають периферичну чутливість до інсуліну, тобто чутливість скелетних м'язів.

Механізми вираженішого покращення периферичної чутливості до інсуліну та загального кардіометаболічного здоров'я в осіб з фенотипом MIP на дієті НЖВБК та в осіб з фенотипом ПІР на дієті ВМНЖК остаточно не з'ясовані. Раніше було встановлено, що зміна мікробного складу шляхом трансплантації фекальної мікробіоти від донорів з нормальною масою тіла пацієнтам з метаболічним синдромом або завдяки вживанню клітковини

сприяла покращенню периферичної, а не печінкової чутливості до інсуліну. Отже, модифікація складу кишкової мікробіоти передусім впливає на периферичну чутливість до інсуліну, що може бути ймовірним механізмом змін, які спостерігалися в дослідженні PERSON. Високий уміст волокон, які повільно ферментуються, у складі дієти НЖВБК (наприклад, β-глюкану) зумовлює їх ферментацію в дистальних відділах товстої кишки з утворенням коротколанцюгових жирних кислот, які чинять метаболічний вплив переважно на периферії, оминаючи печінку. Крім того, продукти з високим умістом ферментованих компонентів, зокрема йогурт і кварк, які входили до складу дієти НЖВБК, урізноманітнювали мікробіоту та знижували рівень маркерів запалення. Отже, кілька складових дієти НЖВБК могли сприяти покращенню периферичної чутливості до інсуліну та зменшенню запалення, ймовірно, через модифікацію кишкової мікробіоти.

Крім того, не можна виключати впливу мікробіоти на печінковий метаболізм. Дієта, багата на мононенасичені жирні кислоти, а отже, й поліфеноли, може впливати на мікробний склад і метаболізм ліпідів у печінці. Їжа з високим умістом ненасичених жирних кислот значно знижує рівень ТГ, отриманих з печінки, збільшує фракційну швидкість синтезу ТГ у скелетних м'язах і підвищує постпрандіальну чутливість до інсуліну. У дослідженні PERSON дієта ВМНЖК знижувала рівень ТГ натще в осіб з ПІР порівняно з МІР. Отже, дієта ВМНЖК здатна впливати на печінковий метаболізм ліпідів, сприяючи покращенню периферичної чутливості до інсуліну через міжорганний перехресний зв'язок.

Отримані результати узгоджуються з аналізом *post hoc* дослідження CORDIOPREV-DIAB, який показав: особи з різними тканиноспецифічними фенотипами ІР отримують найбільшу користь від дієт, що відрізняються за складом макронутрієнтів. Саме за результатами дослідження CORDIOPREV-DIAB було висунуто гіпотезу, що особи з фенотипом МІР отримають більше користі від дієти ВМНЖК, а особи з фенотипом ПІР – від дієти НЖВБК. Проте в дослідженні PERSON спостерігали незначну тенденцію до покращення індексу диспозиції та вираженіше покращення кардіометаболічного здоров'я в осіб з фенотипом МІР на дієті НЖВБК та в осіб з фенотипом ПІР на дієті ВМНЖК. Такі суперечливі результати можуть бути пов'язані з кількома чинниками, зокрема з відмінностями в досліджуваних популяціях (загалом здоровіша популяція у випробуванні PERSON), в оцінюванні ПІР і в складі дієтичних утручань. Такі контрастні результати ілюструють складність точного харчування. Подальший розвиток цієї галузі потребує краще спланованих клінічних випробувань із глибоким фенотипуванням, щоби краще зрозуміти механізми, що лежать в основі індивідуальної варіабельності відповідей на дієту.

На початку дослідження PERSON 76% осіб з МІР і ПІР мали нормальну толерантність до глюкози. З огляду на збільшення окружності талії, підвищений відсоток жиру в тілі та рівень ЗХ, ризик метаболічних розладів в осіб з МІР і ПІР виникає до появи розладів гомеостазу глюкози. Важливим результатом дослідження PERSON є покращення складу тіла, розподілу жирової тканини, зменшення кількості ектопічного жиру та низки кардіометаболічних показників в учасників обидвох груп за відсутності суттєвого зниження маси тіла (середнє зниження ~2 кг, або 2,3%). Зокрема, середнє зниження вмісту жиру в печінці перевищило 40% у всій вибірці, а рівень ЗХ знизився до значень <5,0 ммоль/л. Ці результати підкреслюють ефективність і клінічну значущість здорового харчування для осіб із тканиноспецифічною ІР. Отже, дослідження PERSON довело, що покращення стану здоров'я можна значно посилити шляхом корегування дієтичного співвідношення макронутрієнтів відповідно до фенотипу тканиноспецифічної ІР.

Окрім того, в дослідженні PERSON проводилося анкетування учасників, щоб з'ясувати суб'єктивне самопочуття. Було виявлено незначні зміни щодо втоми та сприйняття стресу, але вплив на суб'єктивне здоров'я й самопочуття не був послідовним. Отже, покращення кардіометаболічного здоров'я не корелювало з помітним покращенням сприйняття самопочуття.

PERSON є першим дослідженням впливу модифікації складу макронутрієнтів раціону відповідно до тканиноспецифічної ІР із проспективним, подвійно сліпим, рандомізованим дизайном з великою кількістю учасників. Іншою перевагою є класифікація осіб за допомогою ПТТГ, що дає змогу впроваджувати точне харчування в клінічну практику, хоча в майбутніх дослідженнях можна визначати легше вимірювані біомаркери. Дієтичні втручання в дослідженні PERSON були впроваджені шляхом інтенсивного консультування щодо дієти й забезпечення ключовими продуктами. Дотримання дієти було високим, з істотними відмінностями в споживанні мононенасичених жирних кислот, білка та клітковини між дієтами ВМНЖК та НЖВБК, але споживання вуглеводів і насичених жирних кислот було подібним. Запланований склад макронутрієнтів був значною мірою досягнутий в обох дієтах, хоча споживання мононенасичених жирних кислот і клітковини було дещо нижчим, аніж рекомендовано для дієт ВМНЖК та НЖВБК. Імовірно, це було пов'язано з нижчим фактичним споживанням або неправильним звітуванням. Однак обидві інтервенційні дієти чітко відрізнялися за ключовими макронутрієнтами та забезпечували значну модифікацію звичного раціону учасників.

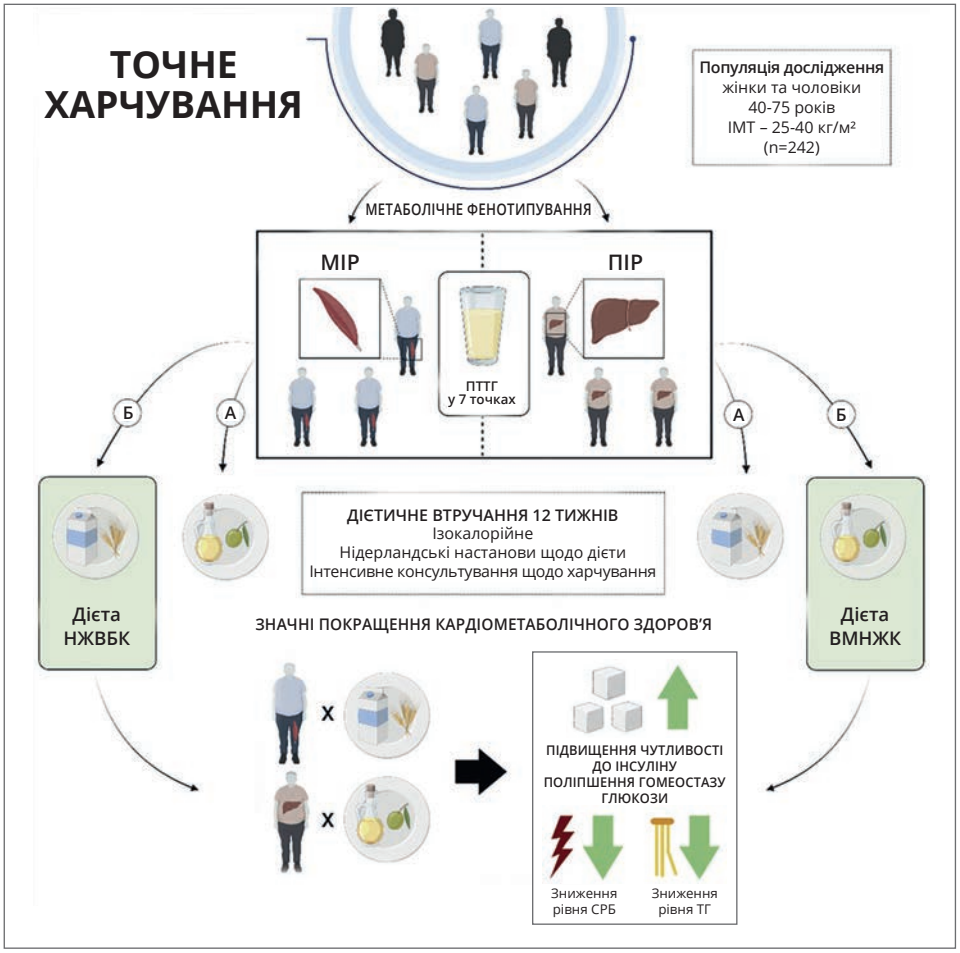


Рис. 4. Результати дослідження PERSON

ВИСНОВКИ

Дослідження PERSON уперше продемонструвало клінічно значуще покращення кардіометаболічного здоров'я після втручання з використанням макронутрієнтів на основі фенотипу IP. Оптимальний склад макронутрієнтів для кожного фенотипу сприяв вираженішому покращенню кардіометаболічного здоров'я незалежно від втрати маси тіла (рис. 4). Точне харчування, засноване на метаболічному фенотипі, є кращим за універсальну дієту, яка ґрунтується на загальних рекомендаціях щодо покращення кардіометаболічного здоров'я.

Література

Trouwborst I., Gijbels A., Jardon K.M., et al. Cardiometabolic health improvements upon dietary intervention are driven by tissue-specific insulin resistance phenotype: a precision nutrition trial. Cell Metab. 2023; 35 (1): 71-83.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2022.12.002.

РОЛЬ ПЕЧІНКОВИХ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПОРУШЕННІ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ ПРИ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Глюкокортикоїди (ГК) відіграють ключову роль у підтриманні рівня глюкози в крові під час стресу, забезпечуючи енергетичні потреби мозку. Завдяки потужній протизапальній та імуномодулювальній дії ГК широко застосовуються для лікування запальних і автоімунних захворювань. За оцінками, системну терапію ГК отримують 2-4% населення.

Однак їхня клінічна користь обмежується передбачуваними метаболічними ускладненнями, зокрема гіперглікемією та стероїд-індукованим діабетом. Ці ефекти виникають унаслідок змін у метаболізмі глюкози, передусім через посилення глюконеогенезу в печінці та зниження периферичного поглинання глюкози, що призводять до системної інсулінорезистентності. Останні досягнення в галузі молекулярної ендокринології прояснюють, як сигналізація ГК через глюкокортикоїдний рецептор (ГР) перепрограмовує експресію генів у печінці на користь вироблення глюкози. Розуміння цих механізмів стає дедалі актуальнішим для клініцистів, оскільки вони лежать в основі індивідуальної варіабельності порушень глікемії при терапії ГК і слугують основою для нових стратегій зменшення метаболічної токсичності цих препаратів без погіршення їхньої протизапальної ефективності.

ГК ТА ПЕЧІНКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ ГЛЮКОЗИ

ГК є ключовими регуляторами метаболічної адаптації до стресу, зокрема голодування та хвороб. Однією з основних їхніх функцій є підтримання рівня глюкози в крові, головним чином шляхом підвищення печінкового синтезу глюкози. Цей ефект важливий для виживання в умовах стресу, але також лежить в основі розвитку гіперглікемії під час фармакотерапії ГК [1].

ГК підвищують печінкове вироблення глюкози за допомогою кількох механізмів. По-перше, вони модулюють гормональне середовище, що регулює глюконеогенез: дефіцит ГК знижує рівень глюкагону й порушує стимульований ним синтез глюкози, тоді як уведення синтетичних ГК, наприклад дексаметазону, підвищує концентрацію глюкагону в плазмі [2, 3]. По-друге, ГК збільшують доступність субстратів для глюконеогенезу: стимуляція ліполізу в жировій тканині та протеолізу в скелетних м'язах підвищує рівні гліцеролу й амінокислот у крові, які печінка використовує для синтезу глюкози [3-6]. По-третє, в гепатоцитах ГК безпосередньо стимулюють глюконеогенез, індукуючи транскрипцію генів ключових ферментів і протидіючи інсуліну, який зазвичай пригнічує глюконеогенез. Разом ці механізми збільшують печінковий синтез глюкози та спричиняють системну інсулінорезистентність.

Окрім глюконеогенезу, важливу роль відіграє метаболізм глікогену. Під час голодування глікогеноліз є першим джерелом глюкози, а після вичерпання запасів глікогену починає домінувати глюконеогенез. На відміну від глюкагону, що стимулює розпад глікогену, ГК сприяють накопиченню глікогену в печінці. Експериментальне введення ГК збільшує печінковий уміст глікогену, тоді як їхній дефіцит порушує активацію глікогенсинтази [8-10]. Імовірно, такий ефект є адаптацією до стресу, що забезпечує резерв глюкози для мобілізації в разі потреби.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ГК ТА ПЕЧІНКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ

ГК широко застосовуються в клінічній практиці завдяки потужним протизапальним та імуномодулювальним властивостям. У 2013 році

близько 1% населення США приймали пероральні ГК; в інших країнах, як-от Велика Британія, Данія й Ісландія, цей відсоток становить від 2 до 4 [20-23]. Хронічний надлишок ГК, наприклад у разі системної терапії або в умовах тривалого стресу, призводить до серйозних метаболічних побічних ефектів, як-от посилення глюконеогенезу в печінці, гіперглікемія й інсулінорезистентність. Порівняно з короткостроковим циклічним призначенням ГК частота розвитку гіперглікемії в пацієнтів, які приймають ГК безперервно протягом 6 тижнів, є на 50% вищою [24]. Аналіз пацієнтів, госпіталізованих до клінік Оксфордського університету в період із 2013 до 2023 року, показав, що в 1,8% пацієнтів, які отримували ГК, розвинулася гіперглікемія [25]. Дослідження серед пацієнтів, що отримували терапію ГК після трансплантації органів, продемонструвало розвиток гіперглікемії у 87% пацієнтів, які раніше не страждали на діабет; 66% пацієнтів потребували інсулінотерапії внаслідок лікування ГК після трансплантації нирки [26].

ГР ЯК РЕГУЛЯТОР ТРАНСКРИПЦІЇ

ГК здійснюють свої фізіологічні ефекти переважно через внутрішньоклітинний ГР, який є ліганд-активованим транскрипційним фактором. Після зв'язування з ГК ГР переміщається до ядра, де регулює експресію генів через взаємодію з геномними елементами відповіді на глюкокортикоїди (GRE) та співрегуляторами транскрипції. Крім прямого зв'язування з ДНК, ГР може опосередковано модулювати транскрипцію через взаємодію з іншими транскрипційними факторами, підсилюючи або пригнічуючи експресію генів [29-39]. Така гнучкість дає ГК змогу координувати складні метаболічні програми, включно з регуляцією печінкового синтезу глюкози (див. рис. 1).

Генетична варіація в гені NR3C1, який кодує ГР, пояснює індивідуальні відмінності в чутливості до ГК та метаболічних наслідках. Деякі поліморфізми, як-от N363S (rs6195) і BclI (rs41423247), асоціюються з підвищеною чутливістю до ГК та несприятливими метаболічними фенотипами, зокрема підвищеним індексом маси тіла, посиленою інсуліновою відповіддю й центральним ожирінням [40-42]. Клінічно це проявляється підвищеною схильністю до ГК-індукованої гіперглікемії. Навпаки, варіант ER22/23EK (rs6189/rs6190) пов'язаний з відносною резистентністю до ГК і сприятливішим метаболічним профілем, включно з нижчим рівнем інсуліну натще та покращеною чутливістю до інсуліну [44, 45]. Інші варіанти NR3C1 змінюють експресію ГР і баланс його ізоформ. Наприклад, підвищена експресія ізоформи GRβ, яка не зв'язується з лігандами ГР і діє як домінантний негативний регулятор GRα, пов'язана зі зниженою чутливістю до ГК та підвищеним ризиком запальних і метаболічних розладів [48-51].

Загалом дія ГК демонструє індивідуальну варіабельність. Генетична мінливість ГР і контекстозалежна активність його сигнальних шляхів частково пояснюють відмінності в терапевтичній ефективності та ризику розвитку метаболічних ускладнень, зокрема ГК-індукованої дисглікемії.

МЕХАНІЗМИ ГР-АСОЦІЙОВАНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕНІВ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ

Активація ГР стимулює синтез глюкози в печінці переважно через транскрипційну регуляцію генів,

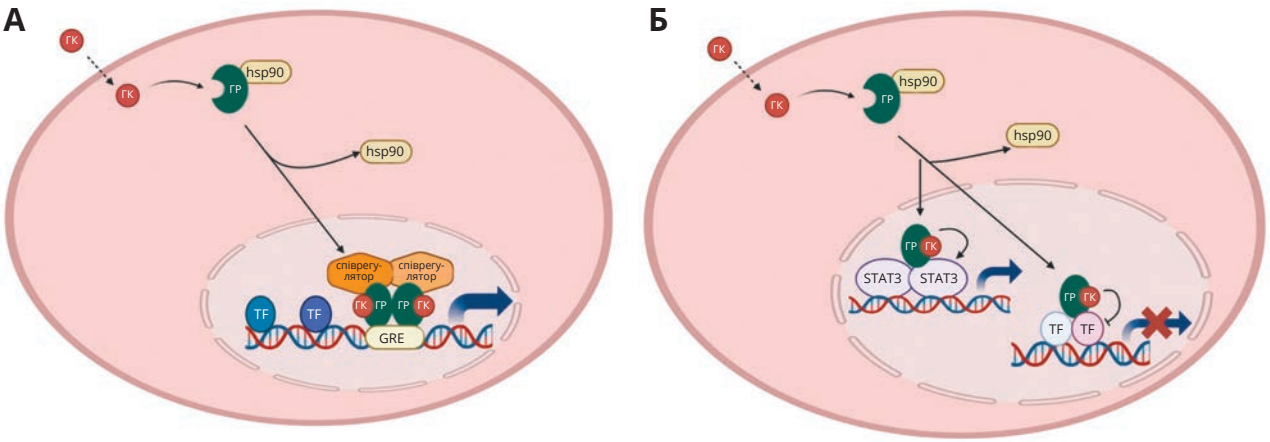


Рис. 1. Механізми сигналізації ГР

Примітка. ГР є транскрипційним фактором, що в комбінації з додатковими факторами та транскрипційними співрегуляторами зв'язується з GRE промоторів генів мішеней і підсилює їхню транскрипцію (А). ГР може діяти через зв'язувальний механізм, що знижує чи підсилює транскрипцію (Б).

залучених до глюконеогенезу та суміжних метаболічних шляхів (рис. 2). Ці гени функціонально згруповані за своїм впливом на синтез глюкози, утилізацію субстратів і підтримання балансу між глюконеогенезом і гліколізом.

ГР безпосередньо індукує ключові ферменти глюконеогенезу, до яких належать фосфоенолпіруваткарбоксикіназа (PCK1) та глюкозо-6-фосфатаза (G6PC1). PCK1 каталізує перетворення оксалоацетату на фосфоенолпіруват, а G6PC1 завершує синтез глюкози, перетворюючи глюкозо-6-фосфат на вільну глюкозу. Активація цих генів ГР визначає збільшення печінкового вироблення глюкози під впливом ГК [59-72]. Додаткові ферменти, як-от піруваткарбоксилаза (PCX) і фруктозо-1,6-бісфосфатаза (FBP1), підтримують глюконеогенез. Скоординована регуляція цих ферментів забезпечує стабільне вироблення глюкози під впливом ГК.

ГР також контролює гени, що впливають на напрямок метаболічних потоків. Наприклад, піруватдегідрогеназкіназа-4 (PDK4) інгібує перетворення пірувату на ацетил-КоА, спрямовуючи піруват на глюконеогенез, що підсилює ГК-індуковану інсулінорезистентність [88-92]. Ферменти сімейства 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази (PFKFB) регулюють внутрішньоклітинні рівні фруктозо-2,6-бісфосфату, критичного модулятора гліколізу та глюконеогенезу, що дає ГК змогу впливати на баланс між виробленням і використанням глюкози [78-87].

ГК підвищують здатність гепатоцитів використовувати субстрати глюконеогенезу. Тирозинамінотрансфераза (TAT) перетворює амінокислоти на проміжні сполуки для глюконеогенезу, а транспортер SLC37A4 забезпечує доставлення глюкозо-6-фосфату в ендоплазматичний ретикулум, де G6PC1 виробляє глюкозу для вивільнення в кров [93-100]. Ці процеси доповнюють активацію основних ферментів глюконеогенезу.

Крім синтезу глюкози, ГР регулює її поглинання та накопичення в печінці. Глюкокіназа (GCK), ключовий фермент у фосфорилюванні глюкози, є геном-мішенню ГР, що забезпечує метаболізм глюкози після їди й синтез глікогену. Порушення сигналізації ГР у печінці знижує експресію GCK, поглинання та накопичення глюкози після їди [15, 107, 108].

ГР-АСОЦІЙОВАНА РЕГУЛЯЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ПЕЧІНКОВОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗУ

Крім прямого контролю ферментів глюкозного обміну, ГР координує мережу транскрипційних факторів і сигнальних молекул, що підсилюють і підтримують печінковий глюконеогенез. Основним механізмом, за допомогою якого ГР стимулює глюконеогенез, є індукція транскрипційних регуляторів ключових глюконеогенних генів. Члени родини FOXO, особливо FOXO1, безпосередньо активують PCK1 та G6PC1 і взаємодіють з ГР для максимальної індукції цих генів [119-129]. ГР також індукує регулятори осі FOXO – PGC-1α, включно з фактором 9-го типу Krüppel (KLF9) і GADD45β, які підсилюють експресію й активність PGC-1α – ключового співактиватора транскрипційних програм глюконеогенезу [113-115, 180, 181].

ГК підвищують надходження субстратів глюконеогенезу шляхом контролю метаболізму

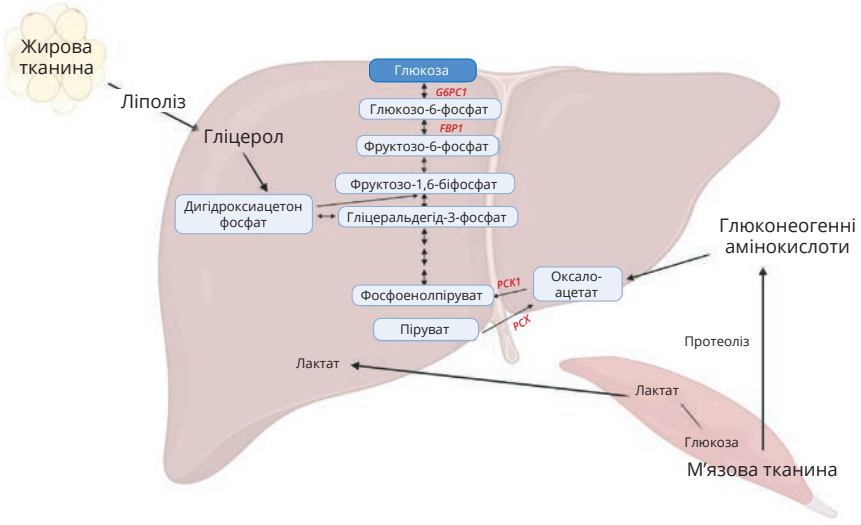


Рис. 2. Субстрати та ключові ферментативні шляхи печінкового глюконеогенезу

амінокислот. KLF15, мішень ГР, індукована під час голодування, сприяє перетворенню амінокислот, особливо аланіну, на проміжні сполуки для глюконеогенезу [154-159]. Втрата KLF15 призводить до гіпоглікемії під час голодування.

Сигналізація ГР взаємодіє з ліпідними шляхами, зокрема з PPARα, ключовим медіатором реакції на голодування. PPARα індукується ГК і має спільні мішені з ГР, як-от гени глюконеогенезу [138-142]. Інший регулятор, ANGPTL4, пов'язує ліпідний обмін з гомеостазом глюкози. ANGPTL4 стимулює ліполіз і надходження жирних кислот до печінки, що підсилює ліпід-опосередковану інсулінорезистентність і глюконеогенез під час хронічного впливу ГК [145-153].

Загалом такий багаторівневий вплив ГР на печінковий синтез глюкози пояснює, чому індукована ГК гіперглікемія часто є стійкою та лише частково реагує на інсулін.

ХРОНІЧНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА СИГНАЛІЗАЦІЯ ТА ПЕЧІНКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ

Метаболічні ефекти ГК істотно відрізняються залежно від тривалості їхнього впливу. Гостра дія (наприклад, у разі голодування) пригнічує ліпогенез у печінці та стимулює ліполіз, тоді як хронічна – поєднує ліполіз із посиленим ліпогенезом у печінці й жировій тканині, що спричиняє центральне ожиріння та стеатоз. Хронічна дія ГК через стимуляцію ліполізу в жировій тканині збільшує надходження жирних кислот до печінки, де вони використовуються для синтезу церамідів і сфінгозин-1-фосфату. Накопичення ліпідів у печінці тісно пов'язане з інсулінорезистентністю та стійкою гіперглікемією.

НАПРЯМИ МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ЕФЕКТІВ ГК

Одним із ключових напрямів поліпшення фармакотерапії ГК є розроблення селективних модуляторів ГР (СМГР), які зберігають протизапальну дію, мінімізуючи метаболічні ефекти. Декілька таких препаратів уже проходять або завершили стадію клінічних досліджень. Ваморолон – це стероїдний препарат, що був схвалений для лікування м'язової дистрофії Дюшенна [259, 260]. У клінічних дослідженнях ваморолон демонструє знижену активацію метаболічних мішеней і сприятливіший глікемічний профіль порівняно з класичними ГК, хоча пригнічення надниркових залоз залишається проблемою. Релакорилант (CORT125134) вивчається при синдромі Кушинга для пригнічення кортизолової активності та зменшення гіперглікемії й гіпертензії [263]. Препарат AZD9567 – це нестероїдний СМГР, який у ранніх фазах досліджень показав кращий контроль постпрандіальної глікемії та меншу вираженість терапевтично-індукованої гіперглікемії порівняно з преднізолоном [264-266]. Іще один СМГР, препарат GRM-01, наразі перебуває в I фазі клінічних випробувань і демонструє розмежування протизапальних і метаболічних ефектів ГК [267].

Імовірно, жоден препарат із групи СМГР не зможе усунути всі метаболічні побічні ефекти ГК та бути ефективним за всіх захворювань, що потребують терапії ГК. Тому потрібні комбіновані підходи до усунення небажаних метаболічних наслідків терапії ГК. На цьому етапі може застосовуватися поєднання ГК з уже відомими гіпоглікемічними препаратами (метформін, сульфонілсечовина, тіазолідиндіони, інкретинові препарати).

Новітніми мішенями впливу можуть бути ключові цільові гени, співрегулятори та сигнальні шляхи ГР, а також печінкові активатори глюконеогенезу й супресори інсуліну. Водночас потребують подальшого вивчення транскрипційні співрегулятори, які селективно опосередковують метаболічні або протизапальні ефекти ГР, а також сигнальні шляхи, специфічні для хронічного впливу ГК (див. рис. 3). Перспективним підходом є оптимізація режимів дозування, зокрема циркадних та інтермітивних схем приймання ГК, які можуть впливати на метаболічні наслідки.

Загалом удосконалення глюкокортикоїдної терапії, ймовірно, потребуватиме поєднання селективних рецепторних модулювальних препаратів, впливу на ключові метаболічні шляхи й індивідуалізованих підходів до лікування.

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

- ГК реалізують свою дію через ГР – транскрипційний регулятор, який модулює транскрипцію генів, залучених до гомеостазу глюкози.
- ГР і його співрегулятори та додаткові фактори транскрипції зв'язуються з ДНК геномних елементів відповіді на глюкокортикоїди (GRE) на промоторі або енхансері генів-мішеней.

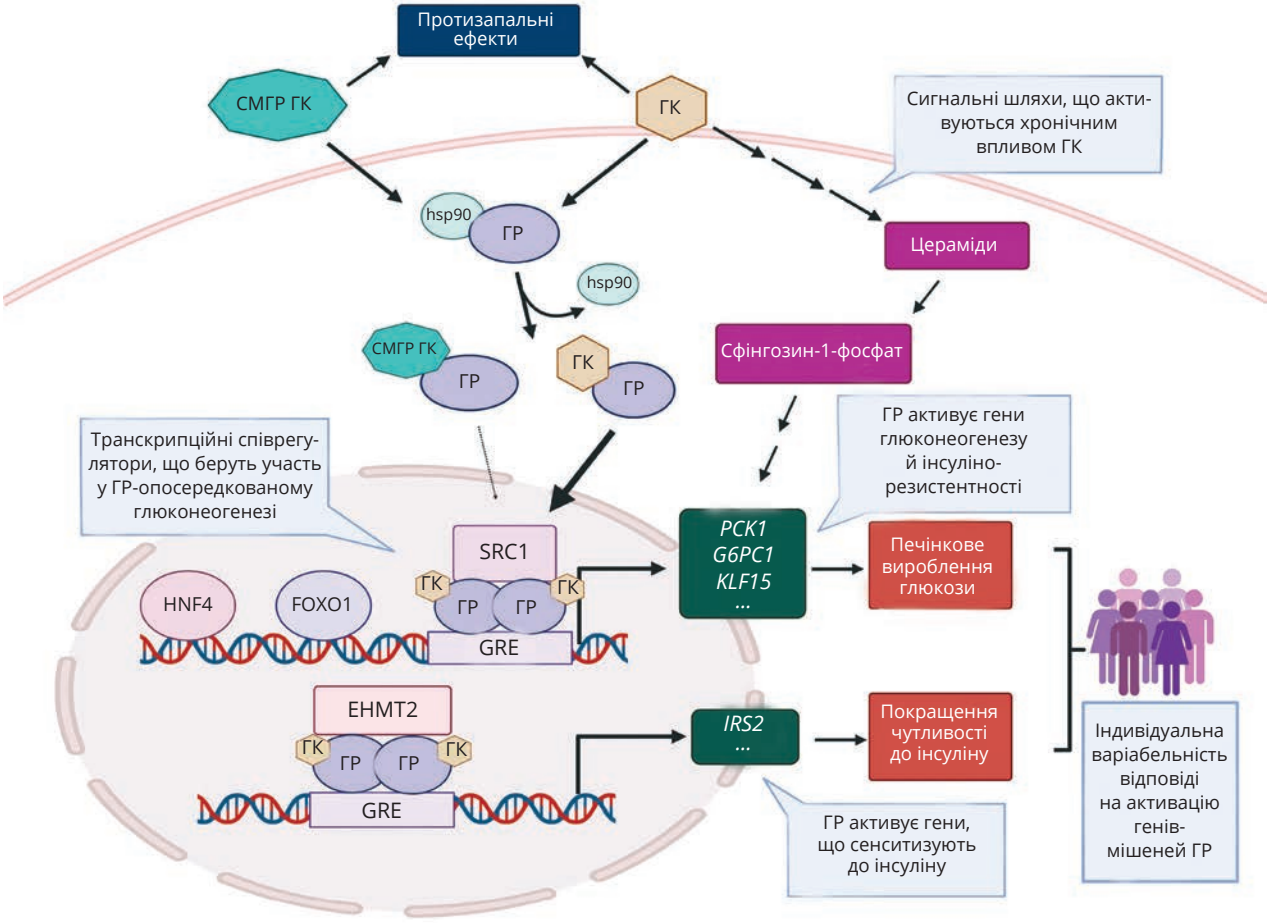


Рис. 3. Вплив на печінкові сигнальні шляхи ГК для вдосконалення глюкокортикоїдної терапії та зменшення впливу на гомеостаз глюкози

1) Класичні ГК активують ГР для індукції транскрипції як протизапальних генів, так і генів-мішеней гомеостазу глюкози; водночас СМГР активують ГР для вибіркової активації протизапальних генів і мінімізації активації метаболічних генів з метою зменшення побічних ефектів.

2) Вплив на конкретні гени-мішені ГР, що спричиняють глюконеогенез і розвиток інсулінорезистентності, може нормалізувати гомеостаз глюкози.

3) У регуляції різних підгруп генів-мішеней ГР беруть участь різні співрегулятори. Цільовий вплив на співрегулятори, що специфічно беруть участь у регуляції генів глюконеогенезу та впливають на розвиток інсулінорезистентності, може зменшити побічні ефекти й покращити метаболічне здоров'я.

4) Індивідуальна генетична варіабельність може спричиняти різні ступені реактивності та чутливості до ГК. Ця інформація є критично важливою для застосування терапії ГК.

5) Цільовий вплив на сигнальні шляхи, що специфічно індукуються при хронічному впливі ГК, може зменшити побічні ефекти.

- Існують дві категорії первинних генів-мішеней ГК, які регулюють гомеостаз глюкози: гени, що безпосередньо кодують ферменти глюконеогенезу, та гени, що кодують білки, які регулюють глюконеогенез у печінці.
- Хронічне вживання ГК, наприклад з терапевтичною метою, призводить до несприятливих метаболічних ефектів, як-от підвищене вироблення глюкози в печінці, гіперглікемія й інсулінорезистентність.
- Специфічні сигнальні шляхи, що посилюють несприятливі метаболічні ефекти, індукуються хронічним впливом ГК.
- Глибше розуміння генетичних варіантів, які впливають на функції ГР і визначають індивідуальну чутливість до ГК, є важливим для розроблення вдосконалених препаратів ГК, здатних чинити протизапальну дію з мінімальними метаболічними ефектами.

Література

Chang M., Wang J. Hepatic glucocorticoid receptor action and glucose homeostasis. Endocrine Reviews. 2026 Feb; 47 (1): 52-74. doi: 10.1210/endrev/bnaf030.

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ В ДОРОСЛИХ: РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ПРАКТИЧНИХ НАСТАНОВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИНОЛОГІВ (2025)

Частина 2

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

РЕКОМЕНДАЦІЇ Й ОБҐРУНТУВАННЯ

Якість доказів у настановах класифікували як дуже низьку (⊕OOO), низьку (⊕⊕OO), помірну (⊕⊕⊕O) та високу (⊕⊕⊕⊕). Сильній рекомендації відповідає формулювання «рекомендується», слабкій – «пропонується».

Діагностика

Р.1.1. Рекомендується розглянути діагноз хГіпоПТ у пацієнта зі стійкою гіпокальціємією та невідповідно низьким або невідповідно нормальним рівнем ПТГ.

Обґрунтування: гіпокальціємія визначається як рівень iCa^{2+} або $caCa^{2+}$ нижче норми. За збереженої функції ПЩЗ гіпокальціємія посилює секрецію ПТГ, тому діагноз ГіпоПТ слід розглядати, коли рівень ПТГ перебуває в низькому референтному діапазоні, тобто є невідповідно нормальним.

Примітки: виснаження магнію погіршує секрецію ПТГ (функціональний ГіпоПТ) та його дію в тканинах. Гіпомагніємію треба скорегувати до встановлення діагнозу хГіпоПТ. Діагноз хГіпоПТ не варто встановлювати протягом 1-го року після операції через можливість відновлення функції ПЩЗ.

Р.1.2. Рекомендується генетичне тестування та/або сімейний скринінг у пацієнта з нехірургічним ГіпоПТ без іншої очевидної причини.

Обґрунтування: патогенні варіанти можуть виникати *de novo*, тому сімейний анамнез не завжди інформативний. За відсутності очевидної причини ГіпоПТ рекомендується генетичне тестування на спадкові форми (табл. 1), яке уточнює діагноз, спрямовує терапію, прогнозує супутні хвороби, оцінює ризики щодо вагітності та для членів родини. Обмеження: висока вартість, недоступність.

Загальні цілі лікування хГіпоПТ

Р.2.1. Рекомендується персоналізоване й орієнтоване на загальний стан здоров'я лікування з терапевтичними цілями оптимізації якості життя, мінімізації симптомів гіпокальціємії, покращення довгострокового прогнозу та підтримання рівнів Ca^{2+} у нижній частині або трохи нижче референтного діапазону (належна клінічна практика).

Обґрунтування: підтримання цільових рівнів Ca^{2+} зменшує ризик ускладнень і сприяє відновленню функції ПЩЗ. Лікування не має призводити до погіршення якості життя, значних змін харчування або побічних ефектів. Обмеженнями ТрТ є коливання Ca^{2+}, гіперфосфатемія, гіперкальціурія, ниркові ускладнення, значна кількість таблеток. За неефективності ТрТ можна розглянути ЗТ ПТГ (Р.3.5.2), хоча вона дорога й малодоступна.

Р.2.2. Рекомендується надавати інформацію/освіту, яка дасть пацієнтам змогу розпізнавати можливі симптоми гіпо- чи гіперкальціємії та/або ускладнення (належна клінічна практика).

Обґрунтування: рівні Ca^{2+} мінливі, а ускладнення можуть виникати будь-коли й без очевидних причин. Важливо ознайомити пацієнтів

із симптомами гіпо- та гіперкальціємії (табл. 5), а також впливом ліків на гомеостаз Ca^{2+} і перебіг хГіпоПТ (табл. 6).

ТАБЛИЦЯ 5. Симптоми, про які слід інформувати пацієнтів для вчасного виявлення гіпо- або гіперкальціємії

	Гіпокальціємія	Гіперкальціємія
Центральна нервова система	Депресія Дратівливість Плутанина, дезорієнтація Судоми	Слабкість, сонливість Головний біль Плутанина, дезорієнтація Погана пам'ять і концентрація
Нейром'язові	Парестезії навколо рота, в пальцях рук, ніг Спазми/посмикування Судоми	М'язова слабкість
Серцево-судинні	Порушення серцевого ритму Застійна серцева недостатність	Порушення серцевого ритму Гіпертензія
Шлунково-кишкові	Спазми в животі	Втрата апетиту Нудота/блювання Біль у животі Закреп
Ниркові	–	Поліурія Гіпотензія Сухість у роті та/або спрага
Дихальні	Задишка Свистячі хрипи Стиснення в горлі	

ТАБЛИЦЯ 6. Ліки та стани, які порушують гомеостаз кальцію й фосфатів, що потребує змін моніторингу та лікування пацієнтів з хГіпоПТ

Ліки/стани	Механізм	Можливі небажані ефекти при ГіпоПТ	Дії
Петлеві діуретики	↑ втрати Ca^{2+} із сечею	↑ гіперкальціурії, ↓ рівня Ca^{2+}	Уникати
Тіазидні діуретики	↓ втрати Ca^{2+} із сечею	↑ рівня Ca^{2+}	Можна призначати
Системні глюкокортикостероїди	↓ всмоктування Ca^{2+} у кишківнику	Гіпокальціємія	Уникати; призначати мінімально ефективні дози
Антирезорбтивні засоби	↓ кісткового обміну	Гіпокальціємія	Рідко потрібні (при ГіпоПТ ↓ кістковий обмін)
Інгібітори протонної помпи	Гіпомагніємія, ↓ біодоступності кальцію в кишківнику	↓ Ca^{2+}; симптоми подібні до гіпокальціємії	Уникати; добавки магнію, цитрат кальцію за потреби
Хіміотерапія	Цисплатин: пошкодження нирок, порушення реабсорбції магнію, ↓ активності 1α-гідроксилази. Лейковорин/5-фторурацил: гіпокальціємія		Добавки магнію та/або вітаміну D за потреби
Серцеві глікозиди	Пригнічення Na^+/K^+-АТФази, ↑ внутрішньоклітинного Ca^{2+}. Гіперкальціємія ↑ токсичність дигоксину; гіпокальціємія ↓ ефективність дигоксину	Аритмії	Уникати; нагляд кардіолога
Діарея / хвороби шлунково-кишкового тракту	↓ кишкового всмоктування Ca^{2+} та вітаміну D	Гіпокальціємія	Моніторинг Ca^{2+} з корекцією дози за потреби
Зміни (корекція) кислотно-лужного балансу[1]	Спорідненість Ca^{2+} до зв'язування з білками сироватки крові сильно залежна від pH	Метаболічний алкалоз → гіперкальціємія; метаболічний ацидоз → гіпокальціємія[2]	
Іммобілізація	↑ резорбції кісток; ↓ рівнів ПТГ та $1,25(OH)_2D$	Гіперкальціємія	
Синдром голодної кістки	Тяжка тривала гіпокальціємія через швидкий перехід Ca^{2+} у кістки	Паратиреоїдектомія, тиреоїдектомія внаслідок тиреотоксикозу, остеобластичні метастази раку простати	
Внутрішньовенне залізо	↑ фактора росту фібробластів-23	Гіпофосфатемія	Уникати; контроль Ca/PO4 кілька тижнів після введення заліза
Тенофовіру дизопроксилу фумарат[3]	Дисфункція проксимальних канальців нирок	Гіпофосфатемія, остеомаляція	Перехід на тенофовір алафенамід або інший режим лікування
Інгібітори імунних контрольних точок	Автоантитіла до антипаратиреоїдних і кальцієчутливих рецепторів	Автоімунний ГіпоПТ у період 3 тижні – 7 місяців	Моніторинг; добавки вітаміну D та кальцію тривало
Ліганди рецептора X прегнану[4]	↑ експресії 24-гідроксилаз (CYP24A1, CYP3A4) → ↑ деградації $1,25(OH)_2D$	Гіпокальціємія	Зміни дозування вітаміну D

Примітки. ↑ – підвищення/посилення; ↓ – зменшення/зниження; $1,25(OH)_2D$ – 1,25-дигідроксивітамін D. [1] Лабораторії визначають Ca^{2+}, скорегований до pH 7,4, що не відображає фактичний Ca^{2+} за порушень кислотно-лужного балансу. [2] Зі зниженням pH більше іонів H^+ конкурують за місця зв'язування на білках, вивільняється більше активного Ca^{2+}; при підвищенні pH відбувається протилежне, внаслідок чого Ca^{2+} знижується. [3] Перша лінія терапії інфекції вірусу імунодефіциту людини й інфекції вірусу гепатиту В. [4] Антибіотики (рифампіцин), дексаметазон, протиепілептичні (фенітоїн, карбамазепін), антиретровірусні (ритонавір, саквінавір), протипухлинні (циклофосфамід, таксол (паклітаксел), епірубіцин, тамоксифен) та інші препарати (ніфедипін, спіронолактон, ципротерону ацетат, клотримазол) або рослинні продукти (гіперфорин, кава-кава).

Р.2.3. Пропонується нормалізувати добову екскрецію Ca^{2+} із сечею (⊕OOO).

Обґрунтування: хронічно низькі рівні ПТГ призводять до гіперкальціурії. Дані щодо зв'язку між кальціурією та ризиком нефролітіазу суперечливі; на нефролітіаз впливають інші чинники (об'єм сечі, вміст цитрату, сечової кислоти, оксалатів, фосфатів, магнію). Проте для зниження ризику нефролітіазу доцільно нормалізувати добову екскрецію Ca^{2+} із сечею.

Примітки: в пацієнтів з автосомно-домінантною гіпокальціємією (АДГ) через зниження дії ПТГ та посилення сигналізації ниркового CaSR можлива гіперкальціурія за низьких-нормальних рівнів Ca^{2+} у крові, особливо на тлі ТрТ.

Загальні зауваження: на ТрТ добову екскрецію Ca^{2+} слід вимірювати після стабілізації Ca^{2+} у крові. Цільові показники екскреції чітко не визначені; пропоновані орієнтири: <7,5 ммоль на добу в чоловіків; <6,25 ммоль на добу в жінок; <0,1 ммоль/кг на добу незалежно від статі (Р.3.5). При гіперкальціурії можна розглянути зниження кальцію в раціоні, обмеження натрію, тіазид або ЗТ ПТГ.

Р.2.4. Пропонується досягнути рівня фосфатів у межах референтного діапазону (⊕OOO).

Обґрунтування: через високі рівні фосфатів і кальцій-фосфатного продукту підвищується ризик позаскелетних кальцифікатів. Тому доцільно підтримувати рівні фосфатів у межах норми.

Р.2.5. Пропонується досягнути рівня магнію в межах референтного діапазону (⊕OOO).

Обґрунтування: магній необхідний для секреції та дії ПТГ, тому його рівень слід підтримувати в межах норми. Хоча більшість магнію міститься всередині клітин, у клініці стандартом контролю є рівень магнію в крові. Гіпомагніємія (<0,7 ммоль/л) часто трапляється при ГіпоПТ, особливо в пацієнтів із супутніми хворобами, при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП) або діуретиків.

Р.2.6. Пропонується досягнути адекватного статусу вітаміну D (рівень 25(OH)D ≥75 нмоль/л [30 нг/мл]) (⊕OOO).

Обґрунтування: нестача вітаміну D несприятливо впливає на здоров'я скелета та спричиняє позаскелетні прояви, зокрема міопатію. Пацієнти з ГіпоПТ часто повідомляють про нервово-м'язові симптоми. Щоб переконатися, що симптоми не спричинені дефіцитом вітаміну D, слід забезпечити рівень 25(OH)D >75 нмоль/л (30 нг/мл).

Лікування

Р.3.1. Рекомендується лікувати всіх пацієнтів з хГіпоПТ із симптомами гіпокальціємії та/або рівнями $caCa^{2+}$ <2,0 ммоль/л, iCa^{2+} <1,00 ммоль/л.

Р.3.2. Пропонується розглянути лікування навіть за відсутності симптомів, якщо рівень $caCa^{2+}$ перебуває між 2,0 ммоль/л (iCa^{2+} 1,00 ммоль/л) і нижньою межею норми, щоб оцінити, чи це покращить самопочуття (*належна клінічна практика*).

Обґрунтування: симптоми гіпокальціємії дуже варіабельні – від відсутності до небезпечних для життя (судоми, серцева недостатність, бронхоспазм, ларингоспазм). Невідкладна допомога при тяжкій гіпокальціємії: внутрішньовенне введення 90-180 мг елементарного Ca^{2+} (1-2 ампули глюконату кальцію зі вмістом 1 г на ампулу) впродовж 10-20 хвилин з подальшою інфузією 10 ампул на 1000 мл 5% розчину декстрози або фізіологічного розчину зі швидкістю 100 мл/год. Окрім ретельного моніторингу електрокардіограми й рівня Ca^{2+} у крові, слід розпочати пероральну терапію добавками кальцію та кальцитріолу 0,25 або 0,5 мкг двічі на день.

Тактика в безсимптомних осіб з біохімічною гіпокальціємією не зрозуміла. Різкі коливання Ca^{2+} можуть спричиняти симптоми, навіть коли середній рівень Ca^{2+} близький до норми. Якщо ж гіпокальціємія тривала чи повільно розвивається, симптомів може не бути навіть за низьких рівнів Ca^{2+}. Тому доцільно пропонувати лікування для покращення самопочуття. За відсутності покращення після 6-12 місяців терапії потребу в лікуванні варто переглянути.

Р.3.3. Рекомендується лікування вітаміном D.
- **Р.3.3.1. Якщо доступно, рекомендується активований аналог вітаміну D (AABD – альфакальцидол, кальцитріол)** (⊕OOO).
- **Р.3.3.2. Якщо AABD недоступний, пропонується лікування супрафізіологічними дозами кальциферолу (краще холекальциферолу)** (⊕OOO).
- **Р.3.3.3. Рекомендується титрувати дозу AABD для досягнення цільових рівнів Ca^{2+}. Важливо досягати цільових рівнів біомаркерів та уникати симптоматичної гіпокальціємії** (⊕OOO).

Обґрунтування: супрафізіологічні дози кальциферолу (25 000-200 000 МО на день) можуть

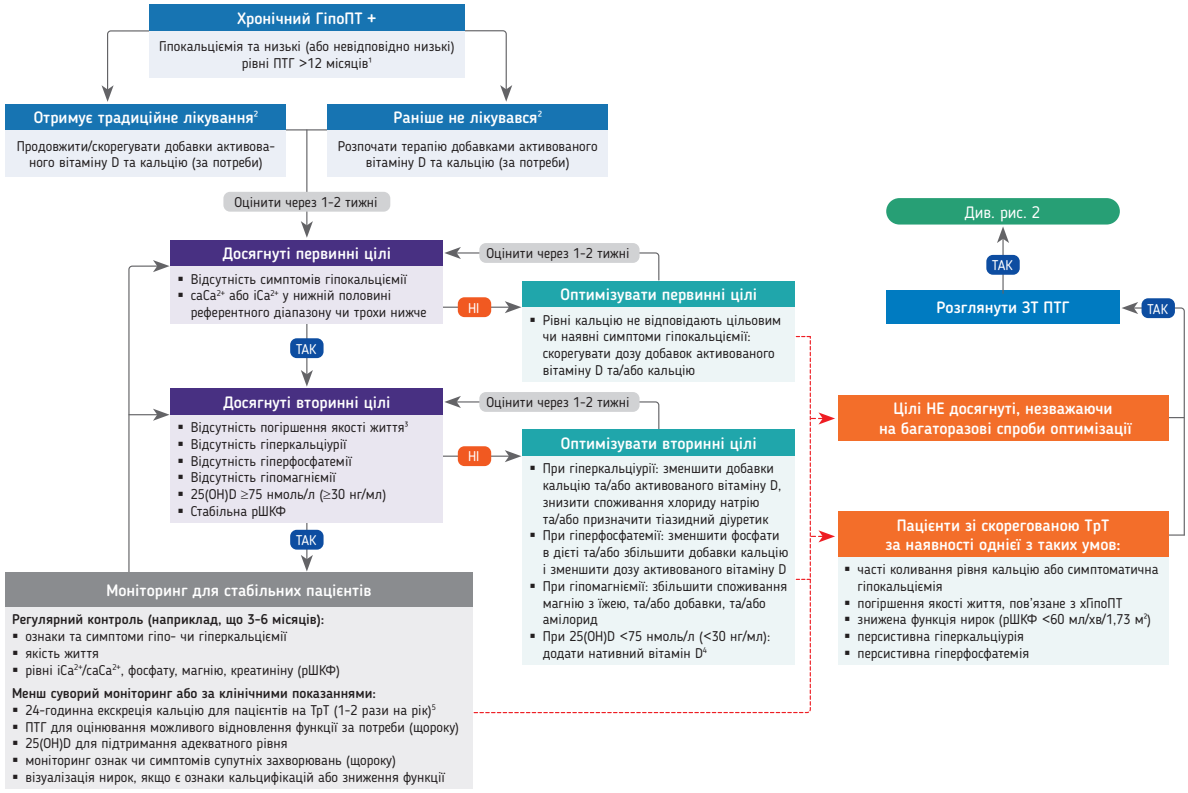


Рис. 1. Алгоритм лікування хГіпоПТ

Примітки. Ca^{2+} – кальцій; $caCa^{2+}$ – скорегований за альбуміном кальцій; iCa^{2+} – іонізований кальцій; DXA – двохенергетична променева абсорбціометрія; 25(OH)D – 25-гідроксивітамін D; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.
[1] Лікування рекомендоване всім пацієнтам із симптомами гіпокальціємії та/або $caCa^{2+}$ <2,0 ммоль/л, iCa^{2+} <1,00 ммоль/л. За відсутності симптомів розглянути лікування, якщо рівні $caCa^{2+}$ між 2,0 ммоль/л (iCa^{2+} 1,00 ммоль/л) і нижньою межею норми. [2] 800-1000 мг на день кальцію з їжею для невагітних дорослих. [3] Оцінювання якості життя потребує достатньо часу. [4] Холекальциферол/ергокальциферол 800-2000 МО на день (20-50 мкг) для досягнення рівня 25(OH)D 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл). [5] Пацієнтам на ЗТ ПТГ рутинні перевірки добової кальціурії не потрібні, але доцільно визначати добові рівні креатиніну й натрію; на терапії тіазидами частіший моніторинг.

нормалізувати Ca^{2+}, але надвисокі рівні 25(OH)D підвищують ризик токсичності, тому застосовуються у виняткових випадках. Через коротший період напіввиведення AABD швидше нормалізують Ca^{2+} при інтоксикації. Дози титрують індивідуально: кальцитріол 1-2 рази на день; альфакальцидол 1 раз на день (табл. 3). Даних щодо переваг одноразового чи розділеного приймання бракує. Корекції доз: альфакальцидол ±0,5 мкг, кальцитріол ±0,25 мкг з інтервалом від 2-3 днів до кількох тижнів (рис. 1).

Р.3.4. Рекомендується забезпечити достатнє споживання кальцію.

• Р.3.4.1. Рекомендується споживати з їжею ≈800-1000 мг на день елементарного Ca^{2+} невагітним дорослим.

• Р.3.4.2. Рекомендується використовувати добавки кальцію, якщо цільовий рівень Ca^{2+} у крові не досягається внаслідок терапії AABD з достатнім споживанням кальцію з їжею (⊕OOO)**.**

• Р.3.4.3. Рекомендується приймати добавки кальцію понад 500 мг на день меншими дозами та розподіляти їх протягом дня.

Обґрунтування: адекватне споживання Ca^{2+} з їжі або добавок важливе для здоров'я кісток. У разі ГіпоПТ дефіцит ПТГ знижує утворення $1,25(OH)_2D$, тому доцільніше застосовувати AABD, ніж високі дози кальцію. Одноразове приймання >500 мг кальцію не підвищує абсорбцію, тому високі дози добавок не рекомендовані. Харчові джерела Ca^{2+} еквівалентні добавкам. Серед добавок кальцію найчастіше застосовують карбонат (дешевший, треба приймати з їжею) або цитрат (не обов'язково приймати з їжею, переваги при ахлоргідрії, прийманні ІПП, після баріатричної хірургії; нижчий ризик нефролітіазу).

У пацієнтів з поГіпоПТ та супутнім гіпотиреозом добавки кальцію не варто приймати разом з L-тироксином (зниження всмоктування гормону).

Р.3.5. Рекомендується ЗТ ПТГ пацієнтам з хГіпоПТ й ознаками та симптомами хвороби, незважаючи на оптимізоване лікування вітаміном D і достатнє споживання кальцію (⊕OOO)**.**

• Р.3.5.1. Пропонується титрувати дозу ЗТ ПТГ для досягнення стійкого цільового рівня Ca^{2+} без застосування добавок кальцію або AABD.

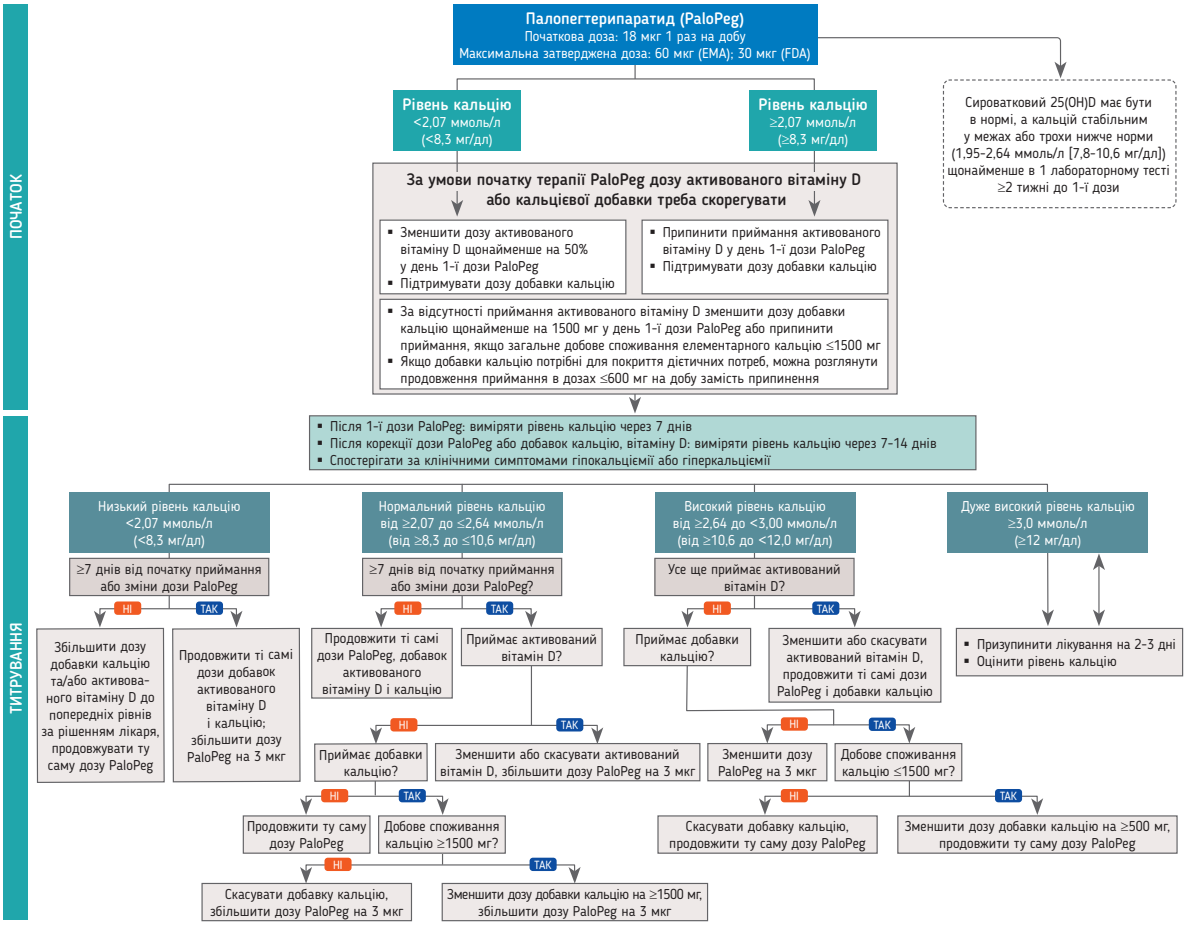


Рис. 2. Алгоритм лікування палопегтерипаратидом

*Примітки. * Кальцій можна вимірювати в сироватці або плазмі. EMA – Європейське агентство з лікарських засобів; FDA – Управління США з контролю продовольства та медикаментів.*

• Р.3.5.2. Пропонується розглянути можливість ЗТ ПТГ у пацієнтів на оптимізованій ТрТ за наявності одного з таких станів:
– часті коливання рівня Ca^{2+} або симптоматична гіпокальціємія;
– погіршення якості життя;
– зниження функції нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м²);
– гіперкальціурія (добова екскреція Ca^{2+} >7,5 ммоль [300 мг] у чоловіків; >6,25 ммоль [250 мг] у жінок; >0,1 ммоль/кг [4 мг/кг] незалежно від статі);
– гіперфосфатемія.
• Р.3.5.3. Пропонується оцінити ефективність ЗТ ПТГ через 6-12 місяців залежно від цілей (*належна клінічна практика*).

Обґрунтування: при поГіпоПТ можливе відновлення функції ПЩЗ навіть через декілька років. Тому цільовий рівень Ca^{2+} на ТрТ має бути в нижній половині або трохи нижче норми, щоб не пригнічувати секрецію ПТГ збереженими клітинами ПЩЗ.

Цільові діапазони Ca^{2+} на ТрТ та ЗТ ПТГ різняться. Підвищення Ca^{2+} через AABD супроводжується ризиком гіперкальціурії та гіперфосфатемії, тому доцільно підтримувати низькі нормальні або трохи нижчі рівні. Коливання Ca^{2+} вважаються частими, коли для підтримання цільових рівнів Ca^{2+} потрібно ≥3 корегувань доз AABD та/або кальцію на рік. Такі пацієнти можуть отримати користь від ЗТ ПТГ, за якої оптимальною є нижня половина нормального діапазону Ca^{2+} (але не нижче).

Палопегтерипаратид (Yorvipath®) – єдиний схвалений аналог ПТГ для лікування хГіпоПТ, що забезпечує стабільний ефект протягом доби, зменшує потребу в добавках вітаміну D і кальцію, нормалізує рівні фосфатів і кальцій-фосфатного продукту, знижує кальціурію, покращує якість життя та підвищує рШКФ, особливо в осіб з рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (середній приріст через 52 тижні терапії – 11,5±11,3 мл/хв/1,73 м²). Початкова доза: 18 мкг підшкірно 1 раз на день; у цей день варто пропустити активований вітамін D, а надалі приймати його в половинній дозі, якщо рівень Ca^{2+} <2,07 ммоль/л (<8,3 мг/дл). Титрування проводять угору або вниз щотижня (максимальна зміна ±3 мкг на день) залежно від рівня Ca^{2+}, корегуючи дози добавок (рис. 2). Діапазон дозування – 6-60 мкг на день. Ефективність оцінюється через 6-12 місяців після початку ЗТ ПТГ. У разі припинення приймання

рекомендується частий (що 2-3 дні) моніторинг рівня Ca^{2+} до відновлення контролю за допомогою ТрТ. Значуща біологічна активність палопегтерипаратиду припиняється через 10-14 днів; оптимальна стратегія скасування (різке припинення чи поступове зниження на 3 мкг що 2-3 дні) поки що не визначена.

Р.3.6. За наявності гіперкальціурії пропонуються заходи для зниження екскреції Ca^{2+}: менші дози добавок кальцію та/або AABD, споживання хлориду натрію <6 г та/або додавання тіазидного діуретика. За відсутності нормалізації гіперкальціурії на тлі цільових рівнів Ca^{2+} пропонується ЗТ ПТГ (⊕OOO).

Обґрунтування: в загальній популяції кальціурія асоціюється з ризиком кальцифікатів; в осіб з ГіпоПТ ризик ниркових ускладнень вищий, хоча прямий зв'язок з кальціурією не доведений. Доцільно прагнути нормалізації добової кальціурії, зменшити споживання натрію та корегувати дози добавок кальцію й AABD. Якщо цього недостатньо, можна розглянути тіазидні діуретики (гідрохлоротіазид 50 мг двічі на день; бендрофлуметіазид 5 мг двічі на день) з ретельним контролем електролітів крові, артеріального тиску та рШКФ. Пацієнти з гіперкальціурією та нефролітіазом на ТрТ є кандидатами для ЗТ ПТГ.

Р.3.7. За наявності гіперфосфатемії пропонуються дієтичні втручання та/або корекція за допомогою добавок кальцію й AABD. Якщо ці заходи не забезпечують нормалізацію гіперфосфатемії за підтримання цільових рівнів Ca^{2+}, пропонується ЗТ ПТГ (⊕OOO).

Обґрунтування: високі рівні фосфатів і кальцій-фосфатного продукту посилюють ризик позаскелетних кальцифікатів, тому доцільно прагнути їх нормалізації шляхом зменшення споживання багатих на фосфати продуктів, збільшення Ca^{2+} у раціоні або добавках і зменшення дози AABD під контролем Ca^{2+} у сечі. Даних щодо ефективності фосфатозв'язувальних засобів у разі ГіпоПТ немає; в пацієнтів із хронічною хворобою нирок кальцієвмісні препарати підвищували смертність і ризик судинних кальцифікатів. Користь або шкода від зниження рівня фосфатів шляхом збільшення споживання Ca^{2+} при ГіпоПТ не встановлена.

Р.3.8. У пацієнтів з гіпомагніємією пропонуються заходи для підвищення рівня магнію (⊕OOO).

Обґрунтування: для виявлення дефіциту магнію можна провести тест на затримку магнію шляхом внутрішньовенної інфузії 0,5 ммоль/кг протягом 6 годин за відсутності порушення функції нирок у пацієнта. На дефіцит магнію вказує екскреція магнію із сечею <50% від уведеної кількості (інфузія слугує лікуванням). Варто враховувати інші причини дефіциту магнію: діуретики, ІПП. Корекція можлива за допомогою дієти, добавок магнію або амілориду.

Р.3.9. Слід забезпечити достатній рівень вітаміну D, використовуючи щоденну добавку вітаміну D (холекальциферол або ергокальциферол) у дозі 800-2000 МО (20-50 мкг).

Обґрунтування: зниження 25(OH)D стимулює секрецію ПТГ, але при рівнях 25(OH)D ≥75 нмоль/л цього зазвичай не відбувається. Більшість пацієнтів ефективно й безпечно досягають таких рівнів, застосовуючи добавки вітаміну D у добовій дозі 800-2000 МО. Цільовим діапазоном для оцінювання статусу вітаміну D є рівні 25(OH)D 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл).

Моніторинг

Р.4.1. Пропонується вимірювати рівень ПТГ щороку (за потреби) для оцінювання ендогенної функції щодо потенційного відновлення.

Обґрунтування: було задокументовано відновлення функції ПЩЗ під впливом ЗТ ПТГ(1-84) упродовж 36-63 місяців в осіб із тривалістю поГіпоПТ 8 і 16 років. Це пояснюється посиленням кровопостачання залишкової тканини ПЩЗ під дією ПТГ та зменшенням доз кальцію й вітаміну D (негативних регуляторів функції ПЩЗ). Перевірка відновлення функції ПЩЗ проводиться шляхом поступового зниження терапії, вимірювання ПТГ і кальцію й оцінювання симптомів. Важливо, що секреція ПТГ може відновлюватися при інших типах ГіпоПТ, зокрема автоімунному.

Р.4.2. Рекомендуються проведення рутинного біохімічного моніторингу iCa^{2+} або $caCa^{2+}$, фосфату, магнію та креатиніну в крові, а також оцінювання симптомів гіпо- й гіперкальціємії через регулярні проміжки часу (що 3-6 місяців).

Обґрунтування: в пацієнтів з ГіпоПТ можливі зміни рівнів Ca^{2+} і функції нирок без очевидної причини та без помітних симптомів. Наразі оптимальний моніторинг пацієнтів з ГіпоПТ не вивчений; пропонуються біохімічний скринінг і оцінювання симптомів що 3-6 місяців.

Р.4.3. Після змін лікування рекомендується біохімічний моніторинг що 1-2 тижні.

Обґрунтування: рівні Ca^{2+}, фосфату, магнію та креатиніну в крові з розрахунком рШКФ слід ретельно контролювати протягом перших тижнів у разі зміни дозування добавок або введення будь-яких нових методів лікування (рис. 1). У разі тяжкої гіпо- або гіперкальціємії може знадобитися частіший моніторинг, але не раніше ніж через 2-3 дні після корегування ТрТ.

Р.4.4. Під час ТрТ пропонується регулярний моніторинг добової кальціурії (що 1-2 роки).

Обґрунтування: гіперкальціурія підвищує ризик ниркових кальцифікатів, тому доцільними є моніторинг добових рівнів Ca^{2+}, натрію та креатиніну в сечі й забезпечення нормального статусу вітаміну D. Високе споживання натрію посилює кальціурію, тому рекомендовано дієту з низьким умістом натрію. Частіший моніторинг може бути корисним при лікуванні тіазидами або підвищених потребах у кальції. ЗТ ПТГ знижує екскрецію Ca^{2+}, тому рутинний добовий моніторинг не рекомендується.

Р.4.5. Рекомендується не проводити рутинної візуалізації нирок, але за наявності клінічних або лабораторних ознак нефролітіазу, нефрокальцинозу чи незрозумілого зниження функції нирок виконувати ультразвукове дослідження або комп'ютерну томографію нирок.

Обґрунтування: візуалізацію нирок можна розглядати в осіб з додатковими чинниками ризику нефролітіазу: позитивний сімейний анамнез, АДГ1, гіпертензія, діабет, ожиріння, подагра. Для людей із хронічною хворобою нирок зміна рШКФ >20% та/або подвоєння співвідношення альбумін/креатинін сечі в наступному тесті потребує подальшого оцінювання; рШКФ і альбумінурію слід оцінювати щороку.

Р.4.6. Пропонується щорічний контроль виникнення ознак або симптомів супутніх захворювань.

Обґрунтування: ризик ниркових ускладнень у разі ГіпоПТ добре встановлений, але зв'язки з іншими ускладненнями менш вивчені. Існує вищий ризик серцево-судинних подій, кальцифікатів базальних гангліїв без очевидних неврологічних наслідків, нейропсихіатричних розладів та інфекцій, особливо при тривалій хворобі. Важливими є раннє виявлення нових ускладнень і врахування всіх обставин, які впливають на лікування (табл. 6).

Р.4.7. Пропонується оцінювати ризик переломів за рекомендаціями для загальної популяції.

Обґрунтування: дефіцит ПТГ знижує обмін кісткової тканини, приблизно на 30% підвищує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та сповільнює її втрату з віком. Загальний ризик переломів не зростає, але частіше виникають переломи хребців. Висока МЩКТ за даними DXA не відображає реального стану кісток. Реєстрові дані показали остеопороз або переломи в ~35% жінок після менопаузи та ~33% чоловіків віком ≥50 років. Пацієнти з ГіпоПТ рідше отримують антирезорбтивну терапію, тому доцільно проводити скринінг ризику переломів (DXA, анамнез), особливо після 50 років. У разі ЗТ ПТГ виправданий частіший моніторинг через можливість зниження МЩКТ. За наявності остеопорозу або патологічних переломів призначають відповідне лікування, зважаючи на ризик гіпокальціємії під час антирезорбтивної терапії.

Автосомно-домінантна гіпокальціємія

Р.5.1. Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів з АДГ, які лікуються добавками кальцію та/або ААВD, через підвищений ризик гіперкальціурії та ниркових ускладнень.

Обґрунтування: при еквівалентних рівнях Ca^{2+} у пацієнтів з АДГ рівні ПТГ у них нижчі, ніж у здорових осіб, але ПЩЗ добре збережені, хоча й менш чутливі до гіпокальціємії. Експресія CaSR і GNA11 у ниркових канальцях істотно посилює екскрецію Ca^{2+} із сечею та ризик ниркових ускладнень. За відсутності симптомів, гіперкальціурії та дуже низького рівня Ca^{2+} лікування не потрібне. Через посилену чутливість CaSR підвищення рівня Ca^{2+} додатково пригнічує секрецію ПТГ та посилює кальціурію. Тому цільові рівні Ca^{2+} у цій когорті нижчі, ніж при інших формах ГіпоПТ. Окрім ТрТ, для зменшення кальціурії призначають тіазиди. Перспективними є кальцилітики, що діють як антагоністи CaSR, підвищуючи рівень ПТГ; енкалерет продемонстрував ефективність і безпеку в клінічних випробуваннях фази 2b. Загалом частота моніторингу визначається клінічною ситуацією та змінами в лікуванні.

Вагітність і грудне вигодовування

Р.5.2. Пропонується лікування ААВD та добавками кальцію, як у невагітних жінок.

Обґрунтування: жінки з хГіпоПТ мають вищий ризик ускладнень (передчасні пологи, низька маса новонароджених, уроджені аномалії), хоча часто вагітність перебігає без проблем і завершується народженням здорових дітей. Можливі індивідуальні коливання рівнів Ca^{2+}. Тому важливе консультування перед вагітністю, оптимізація статусу Ca^{2+} і 25(OH)D, а також спільний нагляд ендокринолога й акушера. Зазвичай використовують ТрТ; через відсутність доказів ЗТ ПТГ не рекомендується, хоча поодинокі випадки застосування ПТГ(1-84) або ПТГ(1-34) під час вагітності показали сприятливі результати. Тіазиди варто припинити до зачаття або після підтвердження вагітності; в II-III триместрах можливе обережне використання. Наприкінці вагітності та під час лактації підвищується вироблення плацентарного білка, пов'язаного з ПТГ (БпПТГ), що може спричинити гіперкальціємію.

Р.5.3. Рекомендується регулярний (що 3-4 тижні) контроль рівня iCa^{2+} та/або $caCa^{2+}$ протягом усієї вагітності й лактації та щотижня протягом 4 тижнів до й після пологів для підтримання рівнів Ca^{2+} на нижній межі норми.

Обґрунтування: під час вагітності рівень Ca^{2+} знижується через зниження рівня альбуміну внаслідок гемодилюції, тоді як iCa^{2+} та $caCa^{2+}$ залишаються стабільними (кращі для моніторингу). Через поширені й непередбачувані зміни в потребах дозування добавок вітаміну D і кальцію потрібен моніторинг що 3-4 тижні. Рекомендується підтримувати рівень Ca^{2+} на нижній межі норми й уникати гіпо- та гіперкальціємії.

Під час лактації резорбція кісток зростає через вироблення БпПТГ молочною залозою. У перші дні після пологів частіше виникає гіперкальціємія, навіть у жінок, які не годують грудьми. Тому добавки вітаміну D і кальцію треба зменшити відразу після пологів з ретельним біохімічним контролем. Іноді після пологів виникає гіпокальціємія, що підкреслює важливість моніторингу Ca^{2+} впродовж 4 тижнів до та після пологів. Після відлучення від грудей дози добавок поступово збільшують до стабілізації гормонального тла. ЗТ ПТГ можна відновити через кілька тижнів після пологів, хоча клінічних даних бракує.

Р.5.4. Рекомендується проінформувати неонатолога й педіатра про ГіпоПТ у матері та залучати їх до негайного догляду й моніторингу немовлят щодо потенційних наслідків, пов'язаних із хворобою та лікуванням матері.

Обґрунтування: ступінь контролю рівнів Ca^{2+} і фосфатів під час вагітності визначають ризик порушень функції ПЩЗ та рівня Ca^{2+} у новонароджених. Якщо в матері спостерігалася гіперкальціємія, існує ризик пригнічення секреції ПТГ та гіпокальціємії в новонароджених, а в тяжких випадках навіть вторинного гіперпаратиреозу з демінералізацією кісток. Наразі рекомендується моніторинг iCa^{2+} із 2-го дня життя що 48 годин упродовж 1-го тижня. Новонародженим слід забезпечити регулярне введення вітаміну D згідно з місцевими рекомендаціями.

Література

Bollerslev J., Buch O., Cardoso L.M., et al. Revised European Society of Endocrinology clinical practice guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur. J. Endocrinol. 2025; 193 (5): G49-G78. doi: 10.1093/ejendo/lvaf222.

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

КАЛЕНДАР* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2027:

- 17-19 лютого — **м. Київ**
- 14-16 квітня — **м. Ужгород**
- 9-11 червня — **м. Івано-Франківськ**
- 8-10 вересня — **м. Львів**
- 27-29 жовтня — **м. Одеса (попередньо)**

EndOSchool

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

2027

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

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

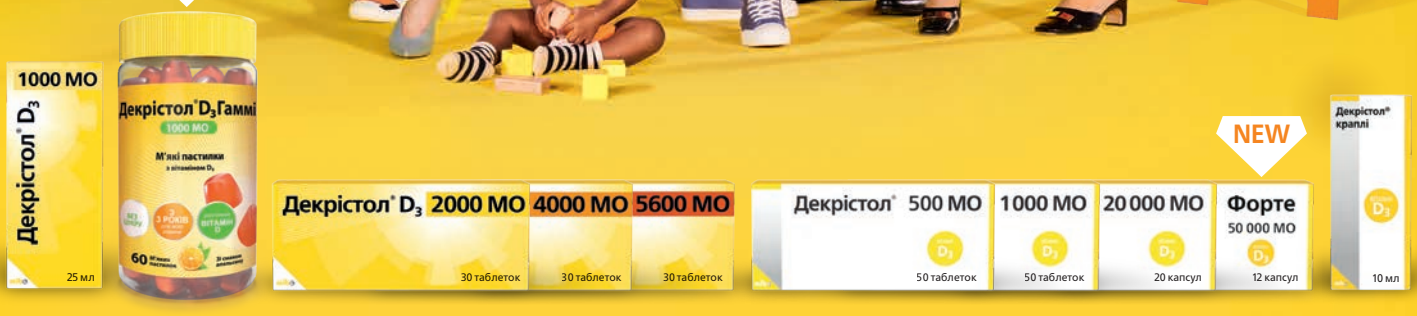
Декрістол®

ДОСЯГНИ ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ ВІТАМІНУ D



№1 У 2024 РОЦІ

NEW



ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*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.

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

Декрістол® D3 1000 МО | Декрістол® D3 Гаммі 1000 МО | Декрістол® D3 2000 МО | Декрістол® D3 4000 МО | Декрістол® D3 5600 МО | Декрістол® 500 МО | Декрістол® 1000 МО | Декрістол® 20 000 МО | Декрістол® Форте | Декрістол® краплі

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