Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Діабетологія
Тиреоїдологія
Метаболічні розлади

№ 4 (44)
грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Доктор медицинских наук, профессор
Марина Кочуева

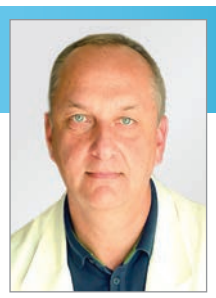
Клинический потенциал глимепирида в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Читайте на сторінці **26**

Доктор медичних наук, професор
Наталія Перцева

Дослідження EMPA-REG OUTCOME: від результатів до змін клінічних рекомендацій

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук, професор
Сергій Черенько

Новини ендокринної хірургії

Читайте на сторінці **3**

Кандидат медицинских наук
Валерия Орленко

Сахароснижающие препараты в современной клинической практике: в фокусе гликлазид

Читайте на сторінці **32**

Професор
Винченца Спаллоне

Воздействие дисгликемии на вегетативную функцию организма

Читайте на сторінці **23**

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН…–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Новини ендокринної хірургії

За матеріалами конгресу Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES)

У травні відбувся черговий конгрес Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), який проходив в Інституті тропіків в Амстердамі (Нідерланди). Як завжди, конгрес продемонстрував неабиякий інтерес учасників до найсучасніших досліджень і практичних результатів в ендокринній хірургії Європи та світу.

Програмою заходу було охоплено всі розділи хірургічної ендокринології, які розглядалися в окремих структурованих сесіях протягом трьох діб; перший день було присвячено освітнім пре-конгрес курсам та екзамену з ендокринної хірургії. Останній проводиться регулярно, 1 раз на рік, за стандартами та правилами Європейського бюро медичних спеціальностей (UEMS) екзаменаторами з числа провідних фахівців UEMS підрозділу ендокринної хірургії (DES). Отриманий за умов здачі екзамену сертифікат відповідності є основою успішної практики не тільки в Європі, але й далеко за її межами. До екзамену, який складається з 4 блоків (тиреоїдний, паратиреоїдний, надниркový і нейроендокринний), допускаються не тільки західноєвропейські ендокринні хірурги, які відповідають низці кваліфікаційних вимог, але й фахівці з країн, асоційованих з Євросоюзом, у тому числі – з України. Цього разу цей складний і багатокомпонентний іспит вперше з-поміж хірургів України та країн СНД склав **доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, дійсний член Європейської спілки хірургів (ESS), національний делегат Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), президент Української асоціації ендокринних хірургів (УАЕХ) Сергій Макарович Черенько**.

С.М. Черенько

Пріоритетними напрямами досліджень, що були представлені на конгресі, стали, як завжди, проблеми діагностики й лікування первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ), лікування пухлин щитоподібної залози, диференційна діагностика та лікування пухлин надниркових залоз, нейроендокринних гастроентеропанкреатичних пухлин, а також питання технічного забезпечення ендокринної хірургії.

На першому місці за кількістю повідомлень і виступів вже котрий рік знаходяться питання захворювань прищитоподібних залоз, насамперед – ПГПТ. Докорінно нових розробок у цій галузі останніми роками не з'явилося, але деякі аспекти застосування поширених технологій і знань були оприлюднені на форумі. Так, уже відому технологію супершвидкого (ultrafast intraoperative parathyroid hormone assay «FutureDiagnostics») визначення рівня паратгормону під час операції з приводу ПГПТ (для впевненості в радикалізмі хірургічного вилікування) було оцінено з точки зору збереженого часу перебування в операційній та зменшення вартості операції. Використання нового лабораторного методу скоротило час перебування пацієнта в операційній на 33 хв та знизило вартість лікування на 200 євро.

Ще один метод діагностики, що давно застосовується – сучасна спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) у режимі 4D (тобто з оцінкою швидкості накопичення та вимивання контрасту в аденомах прищитоподібних залоз по секундах у порівнянні з тканиною лімфатичних вузлів та тиреоїдної паренхіми), був проаналізований за рівнем чутливості та специфічності у порівнянні із сонографією, сцинтіграфією з ^{99м}Tc-MIBI, які тривалий час вважалися дослідженнями першої лінії в топічній діагностиці прищитоподібних залоз у хворих на ПГПТ. Так, **K. Jamal із співавт. (Велика Британія)** дійшли висновку, що СКТ не тільки забезпечує вищу діагностичну точність (аденоми знайдено у всіх 30 пацієнтів, у тому числі в 4 – подвійні), але й знижують у 5 разів радіаційне навантаження та у 3,5 раза (з 800 до 232 євро) вартість обстеження, як порівняти з радіоізотопною сцинтіграфією з ^{99м}Tc-MIBI.

Австрійські вчені дослідили віддалені результати хірургічного лікування 6 з 14 пацієнтів із сімейною гіпокальційурічною гіперкальцемією (СГГ), яку помилково визнали варіантом ПГПТ. Відомо, що це аутосомно-домінантне генетичне захворювання, пов'язане з мутацією гену кальцієвого рецептора (CASR), не потребує операції та характеризується м'яким малосимптомним перебігом. Разом із тим подібні діагностичні й тактичні помилки трапляються нерідко, коли не враховується рівень екскреції кальцію із сечею, а пацієнти після непотрібної операції згодом стають об'єктом дискусій щодо рецидиву ПГПТ. Дослідники показали, що одразу після операції рівень кальцію та паратгормону в таких пацієнтів може нормалізуватися, а видалені прищитоподібні залози – навіть мати ознаки аденоми, а не гіперплазії, але через кільканадцять місяців лабораторні показники повертаються до передопераційного рівня та не відрізняються від таких у непрооперованих пацієнтів із СГГ. Тому генетичне дослідження гену CASR у всіх сумнівних випадках набуває дуже важливого значення, оскільки зможе допомогти хірургам і пацієнтам уникнути зайвих оперативних втручань.

Актуальним залишається питання діагностики й лікування малосимптомного (м'якого), нормокальцемічного та мультигландулярного ПГПТ (тобто такого варіанта захворювання, коли його причиною є наявність ≥2 гіперфункціонуючих прищитоподібних залоз). Цікаве дослідження **E. Trebouet і співавт. (м. Нант, Франція)** стосувалося вивчення особливостей найпоширенішої сьогодні в економічно розвинутих країнах м'якої форми ПГПТ, яка визначається за рівнем загального кальцію <2,85 ммоль/л та відсутності виражених симптомів. З-поміж цієї когорти пацієнтів достовірно вищим виявилося мультигландулярне ураження (26%) та гіперплазія прищитоподібної залози (33,3%). Структура лабораторних варіантів демонструвала незвичайно високу частоту нормокальцемічної форми – 12,5% та гіперкальцемічної форми з нормальним рівнем паратгормону – 32,5%. Класичний варіант ПГПТ (тобто з підвищеним рівнем паратгормону та кальцію) складав тільки 55%. Чутливість сцинтіграфії з ^{99м}Tc-MIBI виявилася значно нижчою за стандартні цифри – 78%. Насторожене ставлення хірургів до проблеми дало змогу досягти високого рівня вилікування (94,5%) вже після першої операції завдяки правильному вибору хірургічного підходу з ревізією всіх прищитоподібних залоз у більшості пацієнтів.

Низка доповідей від організаторів конгресу – нідерландських ендокринних хірургів була присвячена вторинному та третинному ГПТ. Було показано, що ризик відторгнення трансплантованої нирки незначуще залежить від часу виконання паратиреоїдектомії (перед трансплантацією чи після неї) і що в разі помірно підвищеного рівня паратгормону (до 600 пкг/мл) треба віддавати перевагу першочерговій трансплантації нирки зі сподіванням на відновлення нормальної функції прищитоподібних залоз.

В іншій роботі науковцями було встановлено, що за наявності третичного ГПТ у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю хірургічне лікування (субтотальна або тотальна паратиреоїдектомія) більш доцільне, аніж терапія кальційміметиками (цинакальцет). У групі хірургічного лікування у хворих відновлювався рівень і паратгормону, і кальцію, тоді як у пацієнтів, які отримували цинакальцет, нормалізувався лише рівень кальцію, а рівень паратгормону залишався підвищеним. Більш високою виявилась і якість життя прооперованих пацієнтів.

У багатьох виступах мова йшла про такі серйозні ускладнення тиреоїдектомії, як стійкий ГПТ та гіпокальцемія. **Іспанські дослідники A. Sitges-Serra** та його колеги після детального вивчення початкових факторів ризику та особливостей перебігу раку щитоподібної залози (РЩЗ) (центральної та латеральної дисекції шиї, мультицентричності пухлини, її інвазивності та розмірів, а також проведення радіойод-абляції) довели, що

незалежним і достовірно вагомішим фактором розвитку ГПТ через рік після тотальної тиреоїдектомії з центральною дисекцією шиї є застосування лікувальних активностей радіоактивного йоду-131. Частота цього ускладнення в цій когорті пацієнтів сягає 17,2%. Постійного ГПТ із гіпокальцемією в пацієнтів, що не отримували лікування радіоактивним йодом, не спостерігали. Ця обставина змушує лікарів обґрунтовано та зважено підходити до призначення абляції радіоактивним йодом.

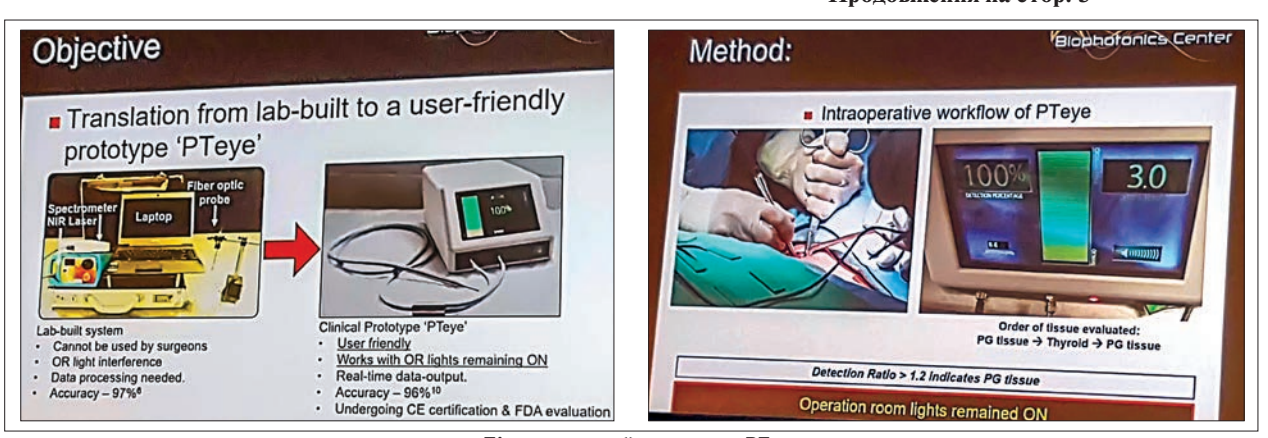
Водночас продовжується пошук можливостей зменшення ризику саме хірургічного пошкодження прищитоподібних залоз під час тиреоїдектомії внаслідок випадкового видалення залоз або їх ішемії через порушення кровопостачання. Крім ретельного збереження судинної ніжки знайдених прищитоподібних залоз основним чинником залишається першочергова надійна візуалізація всіх чотирьох залоз впродовж операції.

На попередніх конгресах і симпозіумах протягом останніх 5 років вже сповіщалося про можливість використання спонтанної аутофлюоресценції прищитоподібних залоз в інфрачервоному діапазоні випромінювання, а також використання стимульованої флюоресценції після внутрішньовенного введення 0,1 мг/кг зеленого індоціаніну (indocyanine green) та візуалізації спеціальною камерою.

Перший метод (аутофлюоресценція) полегшує пошук і візуалізацію, другий – надає можливість оцінити життєздатність прищитоподібних залоз. Крім доповідей дослідників із багатьох країн, де вищезгадана методика вже пройшла апробацію та отримала загалом схвальні відгуки, одне мультицентрове дослідження американських колег заслуговує особливої уваги.

G. Tomas зі співавт. з Університету Вандербільта (м. Нешвілл, США) протягом 10 років вивчали ефект флюоресценції прищитоподібних залоз. Завданням авторів було створити автоматизований комплекс, який дозволятиме в операційному полі під час операцій на щитоподібній залозі знаходити прищитоподібні залози за градієнтом інфрачервоного випромінювання. Це завдання було успішно виконане, і так званий клінічний прототип устаткування був випробуваний у двох клінічних центрах на 40 пацієнтах. Вчені пройшли довгий шлях випробовувань та перенесення лабораторних дослідів на громіздкому обладнанні в операційну з «дружнім до користувача» інтерфейсом компактного приладу (схожого на апарат для нейромоніторингу). Невелика інфрачервона камера, яку тримають у руці та спрямовують в операційну рану, фіксує випромінювання прищитоподібних залоз, після чого сигнал відбивається на екрані монітору та у звуковому режимі. Діагностичний комплекс під назвою PTEye (тобто «паратиреоїдне око») показав 97,7% чутливість та 97,0% специфічність у пошуку та диференціюванні прищитоподібних залоз у напівавтоматичному режимі при звичайному освітленні операційної. Залишаючи за дужками вартість цього проекту, хочеться поздоровити світ ендокринної хірургії з черговим технічним і науковим проривом, спрямованим на підвищення безпеки операцій на щитоподібній та прищитоподібних залозах!

Продовження на стор. 5



Діагностичний комплекс PTeye

L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози[1-4]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

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

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Клінічні характеристики.
Показання [1-4].

Показання \ Назва препарату	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	так	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	так
Доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_05-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 16.03.2018

Інформація про **рецептурний лікарський засіб**, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**

ДИРЕКТОР ІЗ РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-97**
Відділ маркетингу ..... **(044) 464-40-19**

Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Газету віддруковано у ДП «Преса України»,
м. Київ, просп. Перемоги, 50
Підписано до друку грудень 2018 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ №14878-3849Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя –170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Новини ендокринної хірургії

За матеріалами конгресу Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES)

Продовження. Початок на стор. 3.

Серед численних досліджень у галузі хірургії надниркових залоз необхідно виділити такі напрями, як: статистичний аналіз адреналектомій у Великій Британії за 2005-2017 рр.; оцінка факторів ризику в лікуванні адренокортикального раку; діагностичні можливості різних методів візуалізації пухлин надниркових залоз; досвід лікування гематом надниркових залоз.

Один із наймасштабніших національних (Велика Британія) масивів даних щодо адреналектомій за 2005-2017 рр. був представлений **N. Patel зі співавторами**. Ця база налічує дані 4 тис пацієнтів (57% жінок від 8 до 88 років, середній вік – 53 роки). На жаль, відомості щодо результатів лікування 30% пацієнтів було втрачено. Переважали доброякісні пухлини (82%), найчастіше – феохромоцитоми. Із числа злоякісних новоутворень перше місце посідали метастази до надниркових залоз. У пацієнтів із доброякісними пухлинами 90% оперативних втручань були мінімально інвазивними, тоді як за наявності злоякісних новоутворень подібні операції було проведено лише в 48% хворих. Частота конверсій була в 3,5 раза вища для злоякісних пухлин, як порівняти з доброякісними (17 проти 4,9% відповідно). Середній строк перебування у стаціонарі коливався від 3 діб за наявності доброякісних пухлин до 5 – у разі злоякісних. Треба також зазначити, що 80% операцій виконується хірургами з малим досвідом та активністю менше 4 адреналектомій на рік.

З цієї точки зору дуже цікавим виявилося повідомлення одного з найбільш досвідчених ендокринних хірургів **Мартіна Вальца (Martin Waltz) з Німеччини**, відомого своїм неперевершеним досвідом ретроперитонеальних адреналектомій. Робота Мартіна Вальца та співавт., яка стосувалася повторних операцій у 32 пацієнтів із приводу іпсілатеральних рецидивів феохромоцитоми, продемонструвала вирішальне значення персонального досвіду для виконання безпечної мінімально інвазивної операції у найскладніших випадках. У всіх пацієнтів повторну операцію було проведено шляхом задньої ретроперитонеоскопічної адреналектомії без випадків конверсій або розвитку важких ускладнень. У 14 випадках хірург зробив резекцію надниркової залози для часткового збереження адренокортикальної функції. Середня тривалість операцій складала 85 хв (50-255 хв). Час від першої операції до розвитку рецидиву складав у середньому 9 років (0,6-29 років) і не залежав від різновиду спадкового генетичного синдрому (MEN, VHL).

Не дуже втішними виявилися результати тривалого спостереження за хворими, яких було прооперовано з приводу адренокортикального раку. Ця патологія є достатньо рідкісною, тому тільки мультицентрові або довготривалі дослідження здатні зібрати достатню кількість пацієнтів для аналізу. Так, італійські вчені з трьох клінік, розташованих неподалік від Мілану, проаналізували результати терапії 42 пацієнтів за 20 років. У 32 хворих пухлини були гормонально активними, в 11 – мали віддалені метастази на момент операції, у 6 – метастатичні тромби нижньої порожнистої вени. У 36 випадках пухлину вдалося видалити повністю ([basic reproduction rate] R0). Ад'ювантну терапію мітотаном отримували 18 хворих. При цьому більшість пацієнтів із рецидивами (24 з 29) пройшли лікування мітотаном. Аналіз засвідчив, що мітотан не зменшує ризик рецидиву, але подовжує термін виживання (10-річне виживання хворих із рецидивом на мітотані становило 40% проти 33% у групі плацебо). Загалом 10-річна виживаність становила 54% (у середньому 137±19 міс).

Ендокринні хірурги із Сербії проаналізували дані 72 пацієнтів із адренокортикальним раком. Хоча метастази на момент операції були лише в 9-12% хворих, термін виживання виявився значно меншим проти такого в роботі італійських авторів, які показали, що 1-, 5- та 10-річна виживаність становила 52%, 41% та 16% відповідно. Єдиним прогностично сприятливим фактором виявився прийом мітотану, у той час як наявність метастазів та інвазії пухлини вкрай негативно впливало на результати лікування.

Дослідження турецьких учених показало невисоку інформативність позітронно-емісійної томографії (ПЕТ) з ^{18}F-FDG для диференціювання первинних та вторинних (метастатичних) злоякісних уражень надниркових залоз, а також для відокремлення первинних доброякісних від первинних злоякісних уражень.

В якості найкращих методів візуалізації феохромоцитом та параганглиом, які також вказували б на ризик рецидиву, англійські вчені назвали ^{18}F-FDG та ^{68}Ga-DOTATATE ПЕТ на відміну від так званого золотого стандарту ^{123}I-MIBG сцинтіграфії.

Яскравою подією стала доповідь запрошеного спікера – дуже авторитетного **американського ендокринного хірурга Quan-Yan Duh (м. Каліфорнія, США)** «Феохромоцитома – виклик ендокринним хірургам». Основними аспектами доповіді були еволюція розуміння патогенезу феохромоцитом, роль генетики в діагностиці та підходах до лікування, а також результати перспективних досліджень. Справжній майстер слова та скальпеля, професор Q.-Y. Duh на прикладі історій життя відомих персон розповів про трагічні наслідки не розпізнаної вчасно хвороби: невелика прихована феохромоцитома, що вбила президента Ейзенхауера, смертельна феохромоцитома в дружини Ернеста Хемінгуея, імовірний синдром МЕН 2в в Авраама Лінкольна з двобічною феохромоцитомою, синдром Фон Гіпель Ліндау, який призвів до кривавої ворожнечі двох американських сіл. На щастя, лікування феохромоцитоми й параганглиоми протягом останніх десятиріч усе частіше дає хороші результати, у тому числі завдяки генетичним дослідженням, які дають можливість встановити причину захворювання та особливості його протікання у 30% пацієнтів.

У своїй доповіді «Гематоми надниркових залоз: диференціальний діагноз та хірургічна тактика» професор С.М. Черенько продемонстрував важливість динамічного обстеження пацієнтів за допомогою комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням для відокремлення справжніх доброякісних і злоякісних пухлин від гематом. На користь останніх вказуватиме

Доповідь С.М. Черенька

відсутність контрастного підсилення щільності новоутворення, його зміни протягом 3-6 міс спостереження з подальшим ущільненням на нативних знімках та зменшенням розмірів. У більшості випадків це допоможе уникнути зайвих операцій.

Хірургії щитоподібної залози на конгресі також приділили уваги, але особливої новизни в доповідях не було. Так, британські вчені впевнені, що персональний досвід хірургів має вирішальне значення для мінімізації ризику перманентних ускладнень. Так, між щорічною практикою менше 25 тиреоїдектомій та понад 50 операцій є двократна різниця в частоті постійної післяопераційної гіпокальціємії (6 та 3%; 16 та 8% для тотальної тиреоїдектомії та тотальної тиреоїдектомії з центральною дисекцією шиї відповідно). Мінімально достатнім персональним щорічним хірургічним досвідом, як і раніше, треба вважати 50 тиреоїдектомій.

Вперше в рамках клінічного дослідження (Senne M. et al., Німеччина) було продемонстровано відсутність сприятливого впливу на загоєння рани та користі для віддалених косметичних результатів традиційного накладання швів на плятизму після тиреоїдектомій.

Італійські хірурги з групи Rocco Bellantone показали доцільність проведення експрес-біопсії лімфатичних вузлів, отриманих шляхом однобічної центральної дисекції шиї після гемітиреоїдектомії за малого папілярного РЩЗ для визначення необхідності виконання тотальної тиреоїдектомії з можливістю подальшого лікування радіоактивним йодом. У всіх випадках метастази розміром ≥2 мм були діагностовані під час інтраопераційного дослідження заморожених зрізів.

Низка робіт була присвячена важливості генетичних досліджень для визначення агресивних варіантів папілярного раку, у тому числі рідкісного анатомічного типу – раку в кісті щито-під'язикової перетинки. Наявність BRAF мутації в таких випадках вказує на доцільність виконання тотальної тиреоїдектомії.

У роботі **групи авторів із м. Падуя (Італія)** було продемонстровано вражаючі зміни в довготривалих результатах лікування спорадичного медулярного РЩЗ після впровадження скринінгу сироваткового кальцитоніну в пацієнтів із тиреоїдними вузлами. Шанси на вилікування та тривале безрецидивне виживання збільшилися майже вдвічі за 20 років завдяки більш ранньому виявленню онкопатології.

Пленарну доповідь **бельгійський вчений Paul Van Crombrugge** присвятив особливостям змін у стратифікації диференційованого РЩЗ після імплементації класифікації TNM 8-го перегляду. Лейтмотивом нової редакції TNM-2018 є зменшення частки II та III стадій раку, їх відповідний «перетік» до I та II стадій із подальшим зниженням ризику надмірного лікування пацієнтів зі сприятливим прогнозом. Критичний вік для погіршення результатів лікування хвороби збільшився з 45 до 55 років, а ключовим критерієм несприятливого прогнозу для виживання зараз є груба екстраорганна інвазія та віддалені метастази; наявність регіональних метастазів не вважається суттєвим негативним чинником тривалості виживання.

Отже, питання зменшення негативного впливу надмірного лікування, яке розглядалося в останніх рекомендаціях ATA-2015 щодо ведення пацієнтів із диференційованим РЩЗ, набуло подальшого розвитку. Це стосується як обсягу операцій, застосування радіоактивного йоду, так і призначення супресивної терапії тиреоїдними гормонами пацієнтам, що перенесли радикальну операцію з приводу диференційованого РЩЗ. Рекласифікація пацієнтів через рік після радикального лікування на основі відгуку на терапію (тиреоглобулін та антитіла до нього, залишкова тканина пухлини, метастази) має основне значення для подальшого визначення цільових рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) впродовж лікування L-тироксином. Ці рівні також мають бути переглянуті через 1 рік після операції та зміщені в спектр нормальних значень для більшості пацієнтів зі сприятливою відповіддю на лікування (тобто для хворих, в яких рівень тиреоглобуліну крові дуже низький або нульовий, а залишки пухлини або метастазів не візуалізуються). Таким чином, тривалої супресії ТТГ до рівня <0,1 ммоль/л потребує лише невелика частка пацієнтів із залишками пухлини, які неможливо видалити або повністю знищити радіоактивним йодом. Для більшості хворих через 12 міс після операції з абляцією радіоактивним йодом або без неї достатнім рівнем ТТГ буде 0,5-2,0 ммоль/л або 0,1-0,5 ммоль/л (у групі неповної біохімічної відповіді на лікування), що значуще зменшить великі серцево-судинні ризики для пацієнтів, насамперед похилого віку та зі скомпрометованим серцем. Адже рятівний для гіпотиреоїдних пацієнтів препарат гормону L-тироксину в разі тривалого надмірного перебільшення фізіологічної дози призводить до більшого числа фатальних аритмічних та ішемічних ускладнень, ніж сам по собі диференційований РЩЗ стає причиною летальних наслідків.

На конгресі ендокринних хірургів Європи в Амстердамі обговорювалося багато тем, йшли дискусії з багатьох проблемних питань, але їх значення для України є менш актуальним через обмежену інтеграцію вітчизняної медицини в європейську. Це стосується насамперед проекту EUROCRINE, який акумулює в єдиній загальноєвропейській базі даних національні та інститутські відомості стосовно хірургічного лікування ендокринних захворювань і допомагає краще зрозуміти слабкі місця в діагностично-лікувальному процесі, особливо для рідкісних варіантів хвороб.

Питання транс'європейського спілкування та стажування було порушено у зв'язку зі згортанням активної хірургічної діяльності всесвітньо відомим ендокринним хірургом із Марселю (Франція) Жан-Франсуа Анрі (Jean-Francois Henry) та запровадженням ESES стипендії на стажування для молодих ендокринних хірургів, яка буде носити віднині його ім'я. Майже 5 тис євро на місяць для відвідування сертифікованих центрів ендокринної хірургії отримуватиме кандидат на стажування. Учні Жан-Франсуа Анрі з усього світу вшанували його педагогічний та хірургічний талант сумісною світлиною на фоні презентації стипендіального фонду. Жан-Франсуа Анрі своїм наставником вважали також українські фахівці – О.С. Ларін і С.М. Черенько. На превеликий жаль, цей конгрес ESES став останнім для Олександра Сергійовича Ларіна,

О.С. Ларін (ліворуч) і С.М. Черенько

засновника й президента Української асоціації ендокринних хірургів, – через місяць він раптово помер у Києві.

Сподіваємося, хірурги та ендокринологи України завжди будуть пам'ятати О.С. Ларіна, і не лише як лідера вітчизняної ендокринної хірургії, втілювача найсміливіших та яскравих ідей у практичну медицину, але й як справжнього патріота і талановиту людину. Ми плануємо започаткувати тревел-гранти імені професора Ларіна від Української асоціації ендокринних хірургів для талановитих ендокринних хірургів України. Тож закликаємо вітчизняних фахівців долучатися до участі в провідних спеціалізованих форумах світу з аналізом власних клінічних спостережень, подавати кандидатури для відвідування Європейських та інших міжнародних симпозіумів за підтримки УАЕХ.

Метформин: негликемические эффекты и потенциал для расширения показаний

Метформин является наиболее часто назначаемым лекарственным средством при сахарном диабете (СД) 2 типа в силу очевидных эффектов этого препарата в снижении сердечно-сосудистого риска. Масштабное британское проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) доказало, что метформин достоверно снижает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а более поздние исследования продемонстрировали связь между использованием метформина и снижением риска развития инсульта, мерцательной аритмии и смертности от всех причин.

Механизмы, объясняющие эти преимущества, пока до конца не выяснены и могут включать уменьшение энергетических затрат организма (с сопутствующей потерей веса), улучшение липидного профиля и снижение артериального давления (АД). При этом обзор научной литературы показывает, что метформин снижает только повышенное АД и нейтрален по отношению к нормальному. Препарат, по-видимому, безопасен для пациентов с хронической болезнью почек 3-й стадии (ХБП-3). Более того, есть данные, что пациенты с ХБП-3 и повышенным сердечно-сосудистым риском выигрывают от терапии метформином. Следует отметить, что риск развития лактоацидоза является весьма отдаленным, поэтому его можно избежать путем измерения уровня метформина в плазме и более частого мониторинга почечной функции у больных ХБП-3, которые получают этот препарат. Наконец, есть доказательства того, что метформин безопасен для пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Более того, терапия метформином ассоциируется с уменьшением числа новых эпизодов и смертности от СН.

Метформин и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

За последние 10 лет бигуанид метформин стал препаратом первой линии терапии СД 2 типа: Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Американская ассоциация клинических эндокринологв (AACE) одобрили метформин в своих гайдлайнах [1, 2].

Основным аргументом доминирования (и первенства в настоящее время) метформина в терапии СД 2 типа является доказанное снижение риска ССЗ [3], основанное главным образом на результатах исследования UKPDS [4, 5]. Учитывая то, что у большинства пациентов с диабетом в конечном итоге возникает сердечно-сосудистое событие [6], метформин сильно снижает этот риск, в то время как инсулинотерапия или применение препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) оказывает меньшее влияние на риск развития ИМ [7].

Проспективное обсервационное исследование с участием почти 20 тыс пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом показало, что применение метформина ассоциировалось со снижением смертности от всех причин на 24% по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат [8]. Кроме того, ретроспективное когортное исследование с участием более чем 250 тыс участников с СД 2 типа продемонстрировало, что частота комбинированной конечной точки смерти или госпитализации в результате ИМ или инсульта у пациентов, принимавших метформин, была на 40% ниже, чем у тех, кто получал ПСМ [9].

Недавнее ретроспективное исследование с участием почти 15 тыс пациентов с СД 2 типа показало, что риск инсульта в течение 4-летнего периода был на 60% ниже у тех, кто принимал метформин, по сравнению с теми, кто не принимал [10]. В другом ретроспективном 13-летнем исследовании с участием более чем 600 тыс пациентов выяснилось, что прием метформина снижает риск фибрилляции предсердий на 20% [11]. Наряду с этим было показано, что добавление инсулина при терапии метформином увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [12].

Исследования, проведенные на животных, демонстрируют уменьшение размера очага инфаркта у грызунов без диабета, получавших метформин незадолго до или во время реперфузии [14, 15]. Этот эффект опосредован активацией АМФ-киназы (АМФК) и киназы, спасающей от реперфузионного поражения миокарда (Reperfusion Injury Salvage Kinase, RISK). Однако сопоставимый эффект метформина у людей пока не был продемонстрирован [16].

Постоянная терапия метформином также оказывает благоприятное влияние на липидный профиль. В ряде исследований [17-20] было доказано снижение общего холестерина и триглицеридов (ТГ), в некоторых случаях сопровождаемое повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [21-23] на фоне терапии метформином. Кроме того, описано благоприятное воздействие препарата на уровень ЛПВП и размер частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у людей без диабета [24]. В масштабном ретроспективном исследовании с участием почти 18 тыс пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, уровень ТГ оказался значительно ниже, а уровень ЛПВП – значительно выше, чем у пациентов, получавших ПСМ [25].

Также было показано улучшение функции эндотелия на фоне терапии метформином, которое, возможно, опосредовано активацией АМФК и потенцированием действия инсулина [27]. Другие исследования [18] продемонстрировали уменьшение числа тромботических осложнений, часто сопровождающих диабет; данный эффект метформина, по-видимому, связан со снижением уровня фибриногена, активацией PAI-1 и угнетением воспаления [28].

Влияние на энергетический баланс

Примечательно, что вначале применение метформина вызывает скромную потерю веса [4], но при постоянном приеме препарат снижает вес более значимо [5]. Возможно, это явление объясняется снижением всасывания всей принимаемой пищи и/или повышенным расходом энергии, однако в действительности некоторые авторы предполагают, что метформин уменьшает всасывание углеводов [29, 30]. Хотя тщательные исследования на людях не подтвердили данный факт, метформин, тем не менее, может задерживать всасывание углеводов [31]. Потеря веса, вызванная этим препаратом, вероятно, связана с возрастанием чувства насыщения; в одном из исследований терапия метформином показала снижение суточного потребления пищи на 250-300 ккал [32]. Абсолютная потеря веса на фоне приема метформина невелика отчасти потому, что снижение потребления энергии при СД 2 типа приводит к улучшению гликемического контроля, который, в свою очередь, оказывает антиглюкозурический эффект и также приводит к снижению энергетических расходов. Комбинация этих двух эффектов замедляет потерю веса и даже может привести к его увеличению [32].

В проспективном обсервационном исследовании с участием почти 5 тыс пациентов с СД 2 типа индуцированная потеря веса ассоциировалась со снижением смертности от ССЗ на 28% [33]. Пока не известно, связано ли улучшение сердечно-сосудистых исходов у людей, принимающих метформин, со скромной потерей веса или оно обусловлено прямым действием препарата, однако известно, что инсулинотерапия обычно вызывает увеличение веса [32].

Влияние на артериальное давление

Обычно из обзоров литературы следует вывод о том, что метформин не влияет на АД [26, 30]. Так, в исследовании Программы по профилактике диабета, в котором 70% пациентов имели нормотонию, метформин не оказывал заметного влияния на АД или увеличение частоты новых случаев гипертонии по сравнению с плацебо [34]. Поэтому логично было бы разделить и проанализировать исследования, участники которых имели нормальное АД и в группах с гипертонией. Мы включили в анализ только те исследования, в которых было указано базовое АД в популяции, и подробно рассмотрели 13 исследований, соответствующих этим критериям [18, 19, 21, 22, 35-43]. Поскольку во многих исследованиях не указывалось, была ли у пациентов изначальная гипертония, мы рассчитали среднее АД для всех исследований с помощью онлайн-калькулятора (http://www.physiologyweb.com/calculators./mean_arterial_pressure_calculator.html), а затем разделили исследования на две группы: нормальное АД (<107 мм рт. ст.) и повышенное АД (≥107 мм рт. ст.). Результаты показаны в таблице 1.

Хотя критерии разделения на группы АД являются произвольными, в отношении систолического, диастолического и среднего АД существует четкое разделение. В группе пациентов с нормальным АД в 7 исследованиях изучаемый эффект метформина не наблюдался, в то время как препарат снижал АД в 4 из 6 исследований у пациентов с гипертонией. Из двух исследований в группе с повышенным АД и отрицательными результатами в одном [43] метформин назначался в дозе 500 мг/сут, а в другом показатель среднего АД был самым низким [42]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что метформин снижает повышенное АД и не влияет на нормальное. Кроме того, в ретроспективном сравнительном когортном исследовании с участием около 3500 пациентов с СД 2 типа было показано, что группа, получавшая метформин, имела более низкое АД по сравнению с группой, получавшей ПСМ [45]. Аналогичные результаты были получены в проспективных исследованиях, сравнивающих влияние метформина и глибурида на АД у пациентов с СД 2 типа, как с нормотонией [23], так и с гипертонией [46]. Суммарно все эти данные указывают на то, что метформин может снижать АД у лиц с гипертонией,

Таблица 1. **Влияние метформина на АД у пациентов с нормотонией и гипертонией**

Исследование	Гипертония?	Систолическое АД	Диастолическое АД	Среднее АД	Метформин снижает АД?
Нормальное АД					
35	Не указано	141	74	96	Нет
18	Не указано	130	75	93	Нет
36	Не указано	140	82	101	Нет
37	Не указано	137	81	100	Нет
38	Не указано	147	71	96	Нет
39	Да	131	80	97	Нет
40	Не указано	130	80	97	Нет
Медиана		137	78	98	
Повышенное АД					
19	Да	164	97	119	Да
41	Не указано	158	88	111	Да
22	Да	150	100	117	Да
42	Не указано	150	85	107	Нет
21	Да	146	90	109	Да
43	Да	155	96	116	Нет
Медиана		154	93	113	

но большинство доказательств показывает, что этого не происходит у людей с нормальным АД.

Механизм снижения АД в популяции с артериальной гипертензией может заключаться в уменьшении активности симпатической нервной системы. В одном исследовании было показано значительное снижение плазменных уровней норадреналина в ответ на терапию метформином [22]. В другом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании метформин в суточной дозе 1700 мг в течение 4 мес назначали 120 пациентам с СД 2 типа и нормотонией, которые показали значительное увеличение вариабельности интервала R-R, что свидетельствует о снижении тонуса симпатической нервной системы [47].

Применение у пациентов с болезнями почек

Практически 100% метформина, всасываемого из желудочно-кишечного тракта, выводится с мочой в неизменном виде [49]. И хотя при СД 2 типа, который связан с высоким риском развития ССЗ [50], часто встречается ХБП, нарушение почечной функции может ограничивать использование метформина. Обновленные руководства AACE/ACE не рекомендуют назначать препарат при СКФ≤45 мл/мин/1,73 м^2 [2]. Широко распространенное мнение о том, что метформин не используют при снижении почечной функции [53], в значительной степени основано на опасениях по поводу развития лактоацидоза, вызванного применением фенформина [52, 54, 55]. Следует отметить, что лактоацидоз встречается и у пациентов, принимающих метформин, и сопровождается гипоксией (лактоацидоз типа А), однако не в большинстве случаев [56]. В литературе описаны редкие случаи развития «нормоксического» лактоацидоза типа В, включая передозировку метформина [52]. Однако в больших популяциях пациентов (≥100 000 пациенто-лет), принимающих метформин, доказательств повышенного риска лактоацидоза получено не было [55, 57, 58].

В отличие от ситуации с фенформином, объяснение крайней редкости возникновения лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, заключается в различиях химического состава этих двух соединений. Фенформин является липофильным веществом, которое активно связывается с митохондриальными мембранами и гидроксилируется в печени, тогда как метформин является гидрофильным, с митохондриями активно не связывается и в тканях не метаболизируется [49]. Таким образом, существует серьезное обоснование для расширения применения метформина у некоторых пациентов с ХБП-3 [52, 55, 59, 60]. Кроме того, пациенты с высоким риском ССЗ получают дополнительные преимущества на фоне терапии метформином, так же как и пациенты с нормальной функцией почек [50]. Так, в шведском исследовании метформин хорошо переносился пациентами с ХБП-3 и его применение ассоциировалось с более низкой (на 13%) смертностью от всех причин в данной группе [54].

Также установлено, что использование метформина связано с достоверно меньшим риском снижения функции почек по сравнению с ПСМ [61]. На необходимость расширения применения метформина у пациентов с ХБП-3 указывают и ADA/EASD [59].

Следует также подчеркнуть, что безопасность препарата была подтверждена в крупных исследованиях [55, 57, 58]. Однако необходимо учитывать потенциальную возможность развития лактоацидоза типа В у пациентов. При использовании метформина в терапевтических дозах у пациентов с нормальной функцией почек и у больных ХБП уровень препарата в плазме должен поддерживаться ниже 3,0 мг/л [52, 62-64], в среднем <1,0 мг/л (табл. 2).

Лабораторный мониторинг уровня метформина в плазме позволяет безопасно использовать этот препарат у пациентов с ХБП-3 [52, 55]. У отдельных пациентов (СКФ 30-44 мл/ мин/1,73 м^2) дополнительную безопасность применения метформина можно обеспечить путем мониторинга его минимальных уровней в плазме. В рутинной практике избирательный подход к клинически доступному мониторингу метформина в плазме с возможностью корректировки дозы препарата позволил бы увереннее назначать его пациентам с ХБП-3. Следует также заметить, что в первые часы острого повреждения почек уровень креатинина сыворотки может не отражать СКФ, поэтому у отдельных пациентов (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2) необходимо более тщательно проводить мониторинг почечной функции (например, ежеквартально измерять уровни креатинина).

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Распространенность СН (как и СД 2 типа) увеличивается с возрастом. Вероятность развития СН у пациентов с диабетом гораздо выше, чем у людей без него: 30,9 и 12,4 на 1000 человеко-лет, ОР=25 [52, 55].

В ряде исследований по изучению возможной взаимосвязи между использованием сахароснижающих препаратов и риском развития СН было показано, что начало инсулинотерапии ассоциировалось с удвоением риска новых эпизодов СН [68], а очевидный риск СН при использовании тиазолидиндионов связан с задержкой натрия [69]. Что касается метформина, то в начале его использования в США в аннотации в качестве противопоказания также была отмечена СН [70]. Однако при этом метформин часто использовался у пациентов с СН [71]. По мере получения новых данных о безопасности применения препарата у таких пациентов FDA впоследствии отозвала противопоказания [71].

Таблица 2. **Средние уровни метформина в сыворотке (и соответствующая почечная функция) у пациентов с метформин-индуцированным лактоацидозом (МИЛА) в сравнении с терапевтическими уровнями у пациентов с ХБП и в контрольной группе на фоне постоянной терапии метформином**

Исследование	53	57	57	59	58	58	58	30
Состояние	МИЛА	МИЛА	Контроль	Контроль	СКФ ≤60	СКФ 30-59	СКФ ≤30	СКФ ≥60
Уровень метформина в плазме (мг/л)	69	55	0,75	0,6	0,4	1,0	1,1	0,6
Уровень креатинина в плазме (мг/дл)	6,6	9,0	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0,8

Дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи между терапией метформином и сердечно-сосудистыми исходами показали снижение новых эпизодов СН у пациентов с СД 2 типа [73, 74]. Учитывая, что у пациентов, получавших метформин, АД оказалось ниже, чем у пациентов, принимавших ПСМ [23, 45, 46], смертность от СН в первой группе также снижалась [75]. Когортное исследование более чем 15 тыс пациентов с диабетом, получавших метформин, показало снижение смертности от СН почти на треть по сравнению с людьми, которые этот препарат не принимали [71]. Подобные результаты продемонстрировало и недавнее проспективное обсервационное исследование с участием почти 20 тыс человек с СД 2 типа [8].

Как упоминалось выше, метформин вызывает снижение потребления пищи на 250-300 ккал/день [32]. При этом даже небольшая потеря веса, достижимая и при модификации образа жизни, оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса и функциональный класс у пациентов с СН [79]. Потеря веса снижает потребность миокарда в кислороде (mVO2) по тому же механизму, который объясняет его увеличение с повышением ИМТ [80]. При этом спонтанная потеря веса является прогностически неблагоприятной в терминальной стадии СН [76]. Терапия метформином уменьшает перекисное окисление свободных жирных кислот [48], что приводит к снижению mVO2 и оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса и функциональный класс у пациентов с СН [79].

Установлено, что у пациентов с СН наблюдается повышенная симпатическая активность [84]. Терапия метформином у пациентов с СД 2 типа и ожирением приводит к увеличению вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о снижении симпатического тонуса [47]. Кроме того, метформин снижает концентрацию норадреналина в плазме [22], которая увеличивается с приемом пищи и уменьшается с потерей веса [87]. Метформин также снижает постпрандиальную концентрацию инсулина [17], который, как известно, активирует симпатическую нервную систему [88]. Таким образом, благоприятное влияние метформина на СН, возможно, достигается путем снижения симпатической активности и потери веса в комбинации.

Механизмы действия

Метформин резко снижает гликемию, подавляя глюконеогенез в печени посредством ингибирования митохондриального комплекса дыхательной цепи, что приводит к активации пути АМФК-FOX03, снижению перекисного окисления жирных кислот и уменьшению синтеза активных форм кислорода [89, 90]. В результате улучшаются биодоступность оксида азота, функция эндотелия и сосудистый кровоток [91]. При постоянном использовании препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину [52].

Существуют и другие эффекты, которые являются более важными в обеспечении очевидных долгосрочных преимуществ использования метформина. Хотя препарат, который всасывается в кровоток, оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы, это не объясняет потерю веса на фоне терапии метформином. Так, было установлено, что более половины перорального метформина не попадает в кровоток [49], а доставляется в терминальный отдел подвздошной кишки, где может вызвать нарушения всасывания желчных кислот [93]. При этом мальабсорбированные желчные кислоты обладают свойством стимулировать высвобождение инкретинов в L-клетках, во множестве присутствующих в тонкой кишке. В результате задерживается опорожнение желудка, что в конечном итоге вызывает ощущение сытости [52, 93]. Этими эффектами также может объясняться снижение энергетических затрат на фоне терапии метформином [32].

Большой интерес представляет и влияние метформина на постпрандиальную гликемию, которое может быть связано с инкретин-опосредованным действием на моторику желудочно-кишечного тракта, вызывающим задержку всасывания углеводов [52, 93, 94].

Клиническое применение

В США чаще всего метформин назначают дважды в день, при этом максимальная эффективная суточная доза составляет 2000 мг [95]. Однако эта рекомендация относится к гликемическому действию препарата; по отношению к воздействию на сердечно-сосудистые исходы эффективная суточная доза не определена. В единственном проспективном рандомизированном исследовании, продемонстрировавшем явную пользу метформина для сердечно-сосудистой системы, препарат назначался в суточной дозе 2550 мг, разделенной на 3 приема [4].

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с метформином, являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно диарея. Этот симптом встречается у приблизительно 30% пациентов, принимающих метформин [96]. Как правило, желудочно-кишечные расстройства носят легкий характер и быстро проходят; тяжелая диарея возникает вследствие неправильного дозирования (высокая начальная доза) или применения препарата натощак. Также установлено, что около 5% пациентов не переносят метформин из-за развития у них побочных эффектов [97]. Дефицит витамина B_{12} биохимически определяется у приблизительно 6% пациентов [98], однако его клиническая значимость не выявлена [99].

Выводы

Метформин заслуженно занимает доминирующую позицию в терапии СД 2 типа вследствие сильного благоприятного воздействия на сердечно-сосудистый риск.

Механизмы, ответственные за это преимущество, пока не ясны и включают улучшение липидного профиля и снижение повышенного АД. Данные эффекты могут быть частично связаны с уменьшением потребления энергии и умеренной потерей веса.

Метформин, по-видимому, безопасен для применения у пациентов с ХБП-3, поэтому рекомендации по расширению его использования у этой группы являются оправданными. Мониторинг уровня метформина в плазме наряду с более частым мониторингом почечной функции необходим для некоторых категорий пациентов и позволяет безопасно корректировать дозу препарата.

Для пациентов с СН метформин не только безопасен, но и оказывает благоприятное влияние на сердечную функцию.

A. Anabtawi, MD; J.M. Miles, MD.
Адаптированный перевод
DOI:10.4158/EP151145.RAR © 2016 AACE.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

«Щаслива печінка»: старт всеукраїнського марафону

ЩАСЛИВА ПЕЧІНКА
Всеукраїнський онлайн марафон

Печінка – це найбільша залоза в нашому організмі, і важливість її нормальної роботи для його належного функціонування важко переоцінити: понад 500 найважливіших функцій знаходяться в зоні її відповідальності. Печінка є найпотужнішою хімічною лабораторією нашого організму, в якій щогодини відбуваються тисячі хімічних реакцій. Також печінка виступає головним фільтром нашого організму, підтримує наш імунітет, депонує кров і виконує безліч інших завдань.

Захворювання печінки носять вкрай небезпечний для людського здоров'я характер і, на жаль, досить поширені. При цьому печінка є «німим» органом, який не має больових рецепторів. Саме тому захворювання печінки довго ніяк не турбують людину і діагностуються на пізніх стадіях. З огляду на спосіб життя сучасної людини, нашій печінці загрожує небезпека з усіх сторін, а тому вкрай важливо ретельно стежити за її станом, не покладаючись на її регенеративні можливості, які не є безмежними.

Саме тому метою всеукраїнського онлайн-марафону «Щаслива печінка», організованого компанією Санофі, стало виявлення прихованих проблем печінки у населення, які не мають симптомів, але спричиняють негативні наслідки для всього організму.

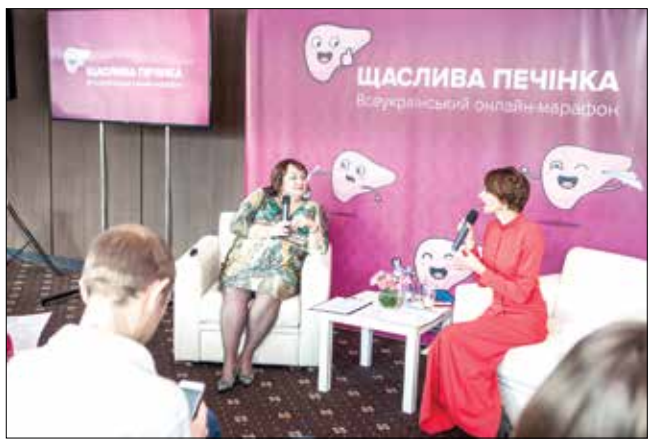
Ось як про марафон відгукнулася **генеральний менеджер напряму безрецептурних препаратів Санофі в Україні Ізабела Гужак**:

– Місія Санофі, як відповідальної компанії, полягає у тому, щоб підтримувати людей на їхньому шляху до здорового та щасливого життя. З цією метою компанія проводить низку програм, серед яких – Всеукраїнський онлайн-марафон «Щаслива печінка», покликаний допомогти людям діагностувати стан своєї печінки та своєчасно скоригувати спосіб життя. Про здоров'я печінки говорять не часто, тому ми хочемо привернути увагу українців до цього органу й запобігти появі серйозних захворювань, допомогти людям жити здоровим та повноцінним життям.

20 листопада 2018 року в Києві відбулася стартова акція, що проводиться в рамках заявленого компанією Санофі онлайн-марафону. Гостями заходу стали журналісти, блогери і звичайні люди, захоплені темою здорового способу життя. Усі бажаючі змогли пройти скринінгові дослідження з виявлення можливої патології печінки (зробити УЗД органів черевної порожнини, а також здати печінкові проби).

Крім представників столичної громадськості, у роботі онлайн-марафону взяла участь **лікар-гастроентеролог, доктор медичних наук Ірина Палій**, яка представила присутнім розгорнуту картину проблематики хвороб печінки:

– Здатність печінки до відновлення вражає. Навіть коли залишається лише 25% здорової тканини, за певний час печінка здатна повністю відновитися. Але варто вчасно замислитися про стан цього органу та допомогти йому – збалансувати дієту, відмовитися від шкідливих звичок, більше часу проводити на свіжому повітрі та в русі, а також застосовувати терапевтичні рішення для здоров'я печінки.



Жителі Києва і гості столиці зі жвавим інтересом брали участь у дискусії і заходах, що проводилися в рамках зустрічі. Зокрема, всі мали можливість безпосередньо під час заходу пройти нескладний тест, що дозволяє виявити наявність факторів, які свідчать про можливі проблеми зі станом печінки. До слова, кожен українець має сьогодні таку можливість. Для проходження тесту достатньо пройти за посиланням ***www.essentiale.ua*** та відповісти на 15 нескладних питань, що стосуються способу життя, харчування тощо.

Хочеться вірити, що в подальшому такі заходи стануть доброю традицією, адже здоров'я печінки багато в чому визначає стан організму в цілому та впливає на якість нашого життя.

Підготував ***Роман Мєркулов***

АНОНС

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організовують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходитиме Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua
www.medforum.in.ua

ЗМІСТ

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Дослідження EMPAREG OUTCOME: від результатів до змін клінічних рекомендацій
23 листопада в Києві відбулася міждисциплінарна конференція «Актуальні проблеми ендокринології та ендокринної хірургії: субклінічні варіанти ендокринних хвороб». У рамках заходу були висвітлені важливі питання сучасної ендокринології, проте найбільшу увагу було приділено проблемі профілактики та лікування цукрового діабету. 13

Новый анализ выявил положительное влияние эмпаглифлозина на увеличение ожидаемой продолжительности жизни у взрослых пациентов с диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями
Предварительные результаты исследования EMPAREG OUTCOME® по изучению выживаемости показывают потенциальную долгосрочную эффективность применения эмпаглифлозина (торговое название Jardiance®) в отношении ожидаемой продолжительности жизни взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. 14

Компании «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани» представили полные результаты программы EASE (III фаза) исследования эмпаглифлозина в качестве дополнения к инсулину при диабете 1 типа
Полные результаты, представленные на 54-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации исследования диабета, опубликованы в онлайн-издании Diabetes Care («Диабетическая помощь») на главной странице. 15

Менеджмент гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсусный отчет ADA/EASD – 2018
Последний консенсусный отчет Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета представляет собой обновленную версию 2015 года, в которой фокус направлен не на достижение индивидуальных целевых уровней гликемии, а на способ их достижения с учетом факторов и предпочтений пациента, а также все возрастающего выбора видов и методов сахароснижающей терапии. 18-22

Клинический потенциал глимепирида в лечении больных сахарным диабетом 2 типа
Эксперты Международной диабетической федерации прогнозируют дальнейшее увеличение количества больных сахарным диабетом (СД), которое к 2045 году может составить 629 млн человек. СД характеризуется хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина.
М.Н. Кочуева, Г.И. Кочуев 26-27

Сахароснижающие препараты в современной клинической практике: в фокусе гликлазид
По обновленным данным Международной федерации диабета, во всем мире от СД страдает около 415 млн человек. Одним из важнейших аспектов борьбы с этой болезнью является поиск новых эффективных сахароснижающих препаратов.
В.Л. Орленко, Е.В. Добровинская 33-34

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Новини ендокринної хірургії
У травні відбувся черговий конгрес Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), який проходив в Інституті тропіків в Амстердамі (Нідерланди) 5

Метформин: негликемические эффекты и потенциал для расширения показаний
Метформин - наиболее часто назначаемое лекарственное средство при сахарном диабете 2 типа из-за очевидных эффектов этого препарата в снижении сердечно-сосудистого риска. 6-7

Воздействие дисгликемии на вегетативную функцию организма
В данной публикации рассматривается взаимодействие между дисгликемией и вегетативной дисфункцией. 23-25

Подводя итоги 2018 года: достижения и перспективы современной диабетологии
Уходящий год оказался богат событиями в области эндокринологии: были опубликованы результаты сразу нескольких крупных клинических исследований, а также пересмотрены существующие клинические рекомендации по лечению сахарного диабета. О перспективах лечения диабета рассказал в интервью профессор Б.Н. Маньковский 28

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

«Щаслива печінка»: старт всеукраїнського марафону
Печінка є найпотужнішою хімічною лабораторією, в якій щогодини відбуваються тисячі хімічних реакцій. Також печінка виступає головним фільтром нашого організму, підтримує наш імунітет, депонує кров і виконує безліч інших завдань. 8

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов неалкогольной жировой болезни печени с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов
Установлено, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующим сахарным диабетом более подвержены риску развития цирроза и смерти, причиной которой являются заболевания печени. Именно поэтому точная оценка фиброза у этих больных является крайне важной.
L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer и др. 16-17, 22

Тиждень боротьби з ожирінням: акцент на баріатричні хірургічні втручання
Учергове цей захід проходив 11-15 листопада у Нэшвіллі (штат Теннессі, США).
Він об'єднав всесвітньо відомих фахівців із боротьби з ожирінням, які обмінювалися новинами щодо інновацій та проривів у даній галузі. Цього року особливу увагу було приділено кардіальному компоненту ожиріння. 30-31

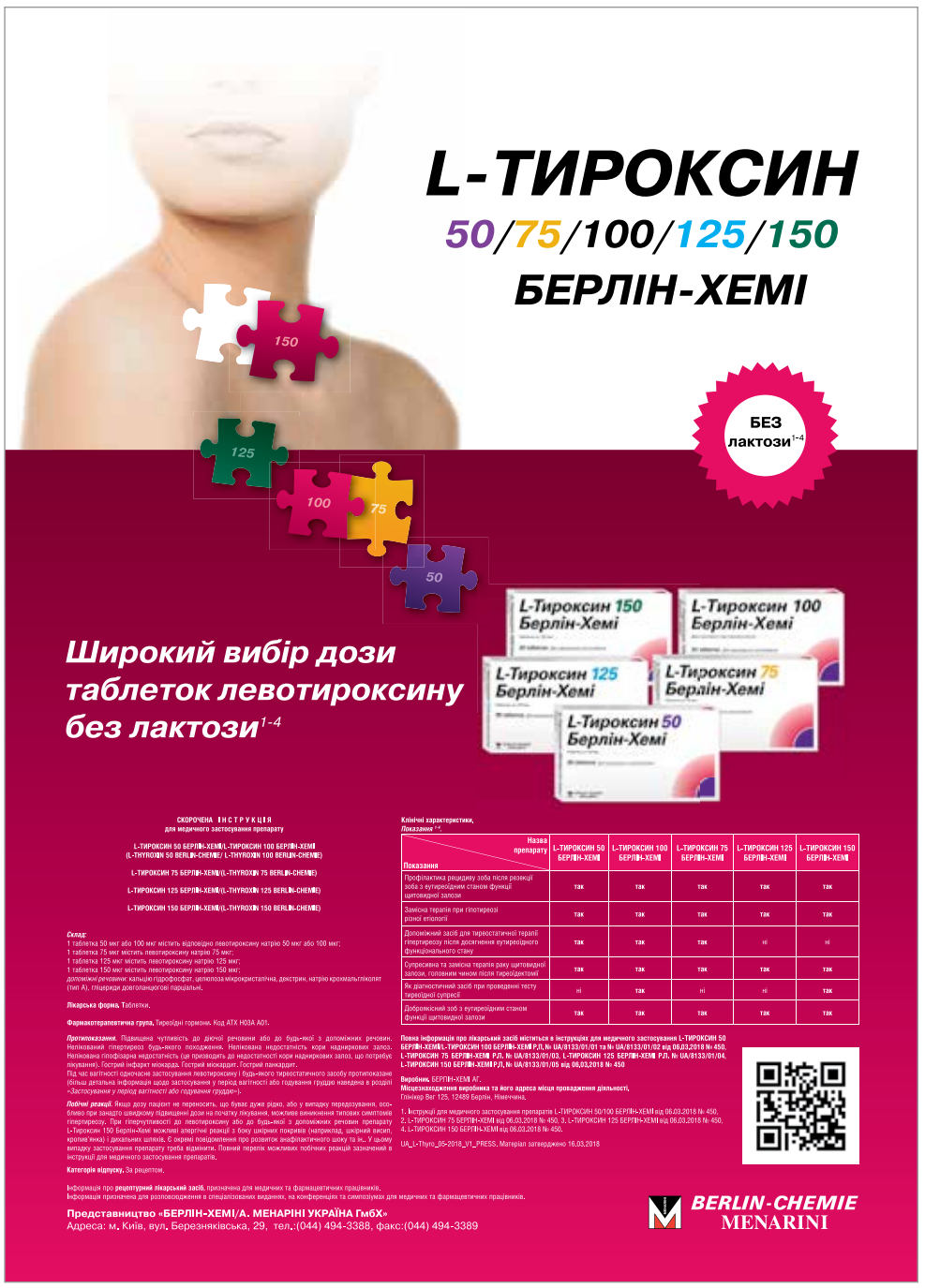
Предотвращение и минимизация факторов риска как универсальная стратегия улучшения здоровья 36-37

Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми
Сепсис – украй тяжке і небезпечне інфекційне захворювання. Тому він виділений в окрему самостійну нозологічну форму задовго до відкриття його збудників. Сепсис відомий медицині з античних часів. Проте медичні задачі, що визначають ситуацію із сепсисом, не вирішені. У той же час сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги.
В.С. Копча 41-44

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Гіперпаратиреоз: діагностика та особливості лікувальної тактики 32-35

Селен и состояние щитовидной железы: акцент на результаты исследований
Селен обладает противовоспалительными, противоопухолевыми, антивозрастными свойствами и защищает клетки от оксидативного стресса. Максимальная концентрация этого микроэлемента достигается в щитовидной железе, что и указывает на его взаимосвязь со структурой и функцией этого эндокринного органа. 39-40



ПРЕС-РЕЛІЗ

Санофі в Україні запрошує вчених до участі в конкурсі медичних досліджень

Санофі в Україні оголошує про початок прийому робіт на конкурс «Нагорода Sanofi молодим науковцям за дослідження в медицині». Мета конкурсу, який проводиться в партнерстві з Національною академією медичних наук України, – надихнути українських вчених-медиків і допомогти їм знайти шлях для практичного втілення результатів своїх досліджень в Україні. Автори трьох найкращих робіт отримають грошову винагороду в розмірі 150, 100 та 50 тис. грн. відповідно.

Участь в організованому Sanofi конкурсі можуть взяти вчені віком до 40 років. Конкурсні роботи оцінюватиме журі в складі провідних українських науковців, які спеціалізуються в різних галузях медицини, експертів з НАМН України та представників організацій, створених для підтримки і розвитку стартапів. Очолює журі президент НАМН України Віталій Цимбалюк.

Гієм Граньє, директор Санофі в Україні: «Вітаю старт чергового конкурсу серед молодих дослідників у медичній сфері. Минулого року ми переконалися в тому, що українські вчені крокують у ногу зі світовими інноваціями. Тож прагнемо, щоб молоді науковці стали драйверами світового поступу в медицині. Цього року одним із найважливіших критеріїв відбору досліджень є можливість їх практичного доопрацювання. Саме тому ми запросили в журі експертів з організацій, створених для підтримки і розвитку стартапів, які аналізуватимуть бізнес-потенціал поданих досліджень».

Віталій Цимбалюк, президент НАМН України: «Очолювати журі конкурсу – велика відповідальність. Я спостерігаю за тим, як сміливо і неординарно мислить нове покоління вчених, і це змінює й мене. Гадаю, завдяки Санофі підтримка науки у сфері медицини стане трендом. Бажаю успіху всім, хто наполегливо працює, створюючи майбутнє, в якому недуги не заважатимуть жити яскраво і творчо».

Наукові дослідження на конкурс можна завантажити на сайті: www.sanofi.ua до 28 лютого 2019 р. включно. Детально про умови конкурсу та вимоги до досліджень читайте на сайті: www.sanofi.ua, а також на Facebook-сторінці: www.facebook.com/nagorodasanofi.

Про компанію «Санофі»

Зобов'язання «Санофі» – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань.

Ми завжди поруч з пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах «Санофі» перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life

Керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій Санофі в Україні
Світлана Довгич: тел.: +380 (44) 354 20 00; Svitlana.Dovgych@sanofi.com

Джардінс® (емпагліфлозин)

Сінджарді® (емпагліфлозин/ метформіну гідрохлорид)

Смертність від серцево-судинного (СС) захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та підтвердженим СС захворюванням може статись в будь який момент, навіть коли лікування стандартизовано[†‡§]

ДІЙТЕ ЗАРАЗ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ СМЕРТНОСТІ ВІД СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

з цукровим діабетом 2 типу![§]

ДЖАРДІНС® ТА СІНДЖАРДІ®

Це єдині* пероральні цукрознижуючі препарати, схвалені ЕМА за їх ефективний вплив на глікемічний контроль і зниження СС смертності

*станом на квітень 2018

[†] ДЖАРДІНС® продемонстрував значимий відносний ризику смерті від СС і у дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу, що недостатньо контролюються й початковий HbA1c у межах 7-10%), і наявністю підтвердженого СС захворювання (ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій або інфаркт міокарда чи інсульт в анамнезі). [‡] Стандарт лікування включає один або більше, що втілювались на серцево-судинну систему та плюється-знижуючі ліки, що приймаються на розсуд лікаря. [§] Емпагліфлозин в поєднанні із лікарем або додатковими до стандартної терапії. [1] СС — серцево-судинний; метформін HCl — метформіну гідрохлорид

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ДЖАРДІНС®. **2.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. **3.** Fitchett D, et al., Cardiovascular Mortality Reduction with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. JACC. 2018;6. 363–6.

Коротка інструкція до препарату Джардінс:
Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза, низькозаміщена; кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (і/з): гіпромелоза 2910, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E 172). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В К03. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії - як монотерапія у разі непереносимості метформіну - у комбінації з іншими глюкознижуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». * Спосіб застосування та дози.* Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. У пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг 1 раз на добу та які мають рШФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м2 і потребують більш суворого глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. також і розділ «Особливості застосування»). Коли емпагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини або інсуліну в нижчих дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції.* Найбільш часто побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин в ході плацебо-контрольованих досліджень, представлені у таблиці в повній інструкції для медичного застосування. Побічні реакції класифіковані за системами органів (згідно з MedDRA) та частотою виникнення. Частота виникнення визначається як дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100-< 1/10), нечасті (≥ 1/1000-< 1/100), рідкісні (≥ 1/10 000–< 1/1000) або рідкісні (< 1/10 000) та невідомі (як можна оцінити на основі наявних даних). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс® Категорія відпуску: За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/02. *Для докладної інформації див. інструкцію з медичного застосування препарату.

Коротка інструкція до препарату Сінджарді:
Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: кроскармелоза натрію, кукурудзяний крохмаль, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B20006; склад плівкової оболонки Opadry® Purple 02B20006: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ А10В D20. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень. Препарат застосовують для покращення глікемічного контролю: • якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; • якщо застосування метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами, включаючи інсулін, недостатньо (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості», Фармакодинаміка» щодо наявних даних про різні комбінації); якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів.* Спосіб застосування та дозування.* Дозування. Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Для пацієнтів, у яких не забезпечується достатній контроль при застосуванні одного лише метформіну або метформіну в комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами, включаючи інсулін, рекомендована початкова доза препарату СІНДЖАРДІ становить 5 мг емпагліфлозину двічі на добу (добова доза 10 мг) та поточну дозу метформіну. Для пацієнтів, які добре переносять задану добову дозу емпагліфлозину 10 мг та які потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг емпагліфлозину на добу (максимальна добова доза емпагліфлозину 25 мг). Якщо препарат СІНДЖАРДІ застосовують в комбінації з сульфонілсечовиною та/або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини та/або інсуліну в нижчих дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Для пацієнтів, що переходять з окремих препаратів емпагліфлозину (загальна добова доза 10 мг або 25 мг) та метформіну на препарат СІНДЖАРДІ, рекомендовано починати з поточної добової дози емпагліфлозину та метформіну, яку вони наразі приймають, або розпочати з найближчої відповідної терапевтичної дози метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надмірковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози 5 слід прийняти наступного сеансу. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, будь-який тип метаболічного ацидозу (наприклад, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома; ниркова недостатність (з ШФР < 45 мл/хв); гострі стани, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцево або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у ключових дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»). В ході клінічних досліджень не виявлено жодних додаткових побічних реакцій у разі застосування емпагліфлозину як доповнення до метформіну порівняно з побічними реакціями у разі застосування кожного компонента окремо. Побічні реакції подано за системами органів та частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - <1/10), нечасто (≥ 1/1000 - <1/100), рідко (≥ 1/10000 - < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (частоту не можна оцінити за наявними даними). Повна інформація про побічні реакції наведена у повній інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Елласс А. Е., Греція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. *Для докладної інформації див. інструкцію з медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб призначена виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефонами: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com
Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні:
04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-100072 Metabolism Jardiance-11.18

Boehringer Ingelheim

Дослідження EMPA-REG OUTCOME: від результатів до змін клінічних рекомендацій

23 листопада в Києві відбулася міждисциплінарна конференція «Актуальні проблеми ендокринології та ендокринної хірургії: субклінічні варіанти ендокринних хвороб». У роботі конференції взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи, а також відомі українські спеціалісти із суміжних галузей медицини. У рамках заходу були висвітлені важливі питання сучасної ендокринології, проте найбільшу увагу було приділено проблемі профілактики та лікування цукрового діабету (ЦД).

Н.О. Перцева

У доповідях учасників було неодноразово наголошено, що контроль рівня глікемії є тим важливим завданням, яке лежить в основі безпечного та ефективного ведення пацієнтів із ЦД та запобігає розвитку в них ускладнень, а особливо – серцево-судинних захворювань (ССЗ). У рамках секції консервативної терапії ЦД про новий погляд на профілактику серцевих захворювань у таких пацієнтів розповіла **завідувач кафедри ендокринології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Наталія Олегівна Перцева.**

– Діагностика та лікування цукрового діабету є, беззаперечно, актуальним питанням сьогодення. Поширеність ЦД 2 типу продовжує зростати. Згідно з останніми даними, у 422 млн осіб у світовій популяції фіксується ЦД (Inrernational Diabetes Federation Diabetes Atlas, 8th Adition, 2017). Прогнозується, що кількість пацієнтів із ЦД буде збільшуватися. Разом із цим зростатиме й кількість людей, які матимуть ускладнення ЦД. Як відомо, смертність в осіб із ЦД є вищою, ніж у загальній популяції, причому найчастішою причиною смерті в них виявляється інфаркт міокарда та інсульт. Важливо відзначити, що ЦД є прогресуючим захворюванням, яке супроводжується розвитком мікро- та макроангіопатій. Розвиток мікроангіопатій знаходиться у прямому кореляційному зв'язку з компенсацією ЦД. На відміну від нього, виникнення макроангіопатій безпосередньо не пов'язане з рівнем глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну, а більшою мірою залежить від наявності у пацієнта інсулінорезистентності. Класичною є ситуація, коли пацієнт потрапляє в кардіологічне відділення з інфарктом міокарда чи в неврологічне відділення з інсультом, а у нього, поряд із основним захворюванням, вперше в житті діагностується ЦД. Такий випадок є підтвердженням пізнього виявлення ЦД, який, швидше за все, був у пацієнта протягом як мінімум декількох останніх років.

Особливу увагу потрібно звернути на те, що ЦД – це прогресуюче захворювання, яке потребує постійного контролю та корекції лікування. Це зумовлено не поганим комплаєнсом пацієнта або некоректною початковою терапією, призначеною лікарем, а тим, що діабет має прогресуючий перебіг.

У лікуванні ЦД ми ставимо наступні задачі та цілі:

1) Досягнення нормоглікемії:

А) Нормоглікемія:

- HbA_{1c} <6,5% (48 ммоль/моль)
- концентрація глюкози натще <5,6 ммоль/л
- постпрандіальна концентрація глюкози <7,8 ммоль/л

Б) Моніторинг концентрації HbA_{1c}

- Всі пацієнти: мінімум 2 рази на рік
- Пацієнти, які не досягли цільового рівня глюкози: 4 рази на рік

2) Лікування супутніх захворювань:

А) Мікросудинні ускладнення:

- хронічна хвороба нирок
- термінова стадія ниркової недостатності
- діабетична ретинопатія

Б) ССЗ:

- стенокардія
- інфаркт міокарда
- інсульт
- захворювання периферичних артерій
- хронічна серцева недостатність

Довідка ЗУ

Джардінс® (емпагліфлозин) – це єдиний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (НЗКТГ-2), який у рандомізованих клінічних дослідженнях довів зниження серцево-судинної смертності на 38% та загальної смертності на 32% у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу (Zinman B., Wanner C. et al., 2015). Тільки Джардінс® серед пероральних цукрознижувальних препаратів доведено продовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу від 1 до 5 років (Claggett B. et al., 2018).

Завдяки вищенаведеним результатам Джардінс® внесено у 55 міжнародних рекомендацій із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу.

У доповіді прозвучало, що на сьогодні існує широкий спектр цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), і лікарі можуть вибирати той чи інший залежно від особливостей пацієнта. Крім таких препаратів, як метформін, похідні сульфонілсечовини, також доступні інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози-2 (НЗКТГ-2) та нові інсуліни.

У своєму виступі Н.О. Перцева зазначила, що саме використання препаратів НЗКТГ-2 було предметом нещодавнього дослідження EMPA-REG OUTCOME. Воно включало 7020 пацієнтів із 590 клінічних центрів у 42 країнах. У дослідженні вивчалося застосування емпагліфлозину в комплексному лікуванні ЦД 2 типу.

Коли були оприлюдненні результати дослідження, то виявилося, що ЦЗП можуть не тільки бути нейтральними, а й покращувати кардіоваскулярний прогноз у даної категорії пацієнтів. В дослідженні всі 7020 пацієнтів були з високим кардіоваскулярним ризиком, більше 99% з них мали встановлені ССЗ (при цьому третина хворих не мали атеротромботичних подій). Середній вік пацієнтів становив 63 роки, індекс маси тіла (ІМТ) – 31%. Серед учасників дослідження переважали чоловіки (71%). В анамнезі досліджувані особи мали інфаркт міокарда (46%), аорто-коронарне шунтування (25%), інсульти (23%), захворювання периферичних артерій (20%), ураження коронарних артерій (10%) або серцеву недостатність (10%). Більшість пацієнтів мали стаж діабету більше 10 років (57%), і лише 18% – менше 5 років. У дослідження також входили пацієнти з порушенням функцій нирок (крім осіб зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв).

У досліджуваній групі додатково до стандартної цукрознижувальної терапії було призначено емпагліфлозин у дозі 10 мг або 25 мг. Усі пацієнти отримували належне лікування і до початку дослідження. Зокрема, раніше їм призначалися антигіпертензивні препарати (у 95% пацієнтів) та статини (77%).

Незважаючи на сучасне повноцінне лікування, при додаванні до терапії такогоЦЗП, як емпагліфлозин, смертність від ССЗ зменшувалася аж на 38%.

Наступна важлива кінцева точка – це ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Застосування емпагліфлозину зменшило ризик госпіталізації на 35%.

Подальші дослідження також підтвердили зменшення госпіталізації з приводу серцевої недостатності при використанні емпагліфлозину.

Ключовим показником усіх досліджень є зменшення смертності від усіх причин.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME вона була зменшена на 32%. Це свідчить, що кожен третій пацієнт, який міг померти, залишився живим завдяки використанню емпагліфлозину.

Доповідач повідомила, що протягом тривалого часу у пацієнтів із ЦД для запобігання ураженням нирок застосовувалися лише блокатори АПФ, які були золотим стандартом нефропротекції. Інгібітори НЗКТГ-2 також мають значний нефропротекторний ефект, і в комбінації з інгібіторами АПФ також можуть використовуватися для кращого захисту нирок. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME було продемонстровано, що використання емпагліфлозину в пацієнтів зі ШКФ <60 мл/хв призводило до зміни часу до настання серцево-судинної смертності (на 29%), зменшення госпіталізацій із приводу серцевої недостатності, всіх випадків смертності та всіх випадків госпіталізацій. У цій групі препарати показали навіть вищу ефективність, ніж у пацієнтів зі ШКФ >60 мл/хв. У цієї категорії пацієнтів функція нирок залишалася стабільною на будь-якій дозі ЦЗП.

Н.О. Перцева звернула увагу колег на останні зміни, які відбулися у гайдлайнах щодо ведення ЦД. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA), для пацієнтів із ЦД та супутніми атеросклеротичними ССЗ до стандартної терапії (корекція способу життя + метформін) рекомендовано додавати такий препарат, який призводить до зменшення серйозних несприятливих серцево-судинних подій та смертності (емпагліфлозин, ліраглутид чи канагліфлозин).

Зокрема, у рекомендаціях консенсусу EASD-ADA 2018 року зазначено:

1) У пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають встановлене ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, встановлене ССЗ), рекомендовано призначення інгібіторів НЗКТГ-2 (емпагліфлозин > канагліфлозин) або агоністів ГПП-1 як складової гіпоглікемічної терапії.

2) У пацієнтів із ASCVD та супутньою СН рекомендовані інгібітори НЗКТГ-2, якщо це дозволяє швидкість клубочкової фільтрації).

3) У пацієнтів із ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок (ХХН), із ССЗ або без таких, рекомендовано розглянути використання інгібіторів НЗКТГ-2, які показали уповільнення прогресування ХХН. Якщо вони протипоказані чи не рекомендовані, то можна використовувати агоністи рецепторів ГПП-1, які продемонстрували уповільнення прогресування ХХН.

Отже, як бачимо, результати дослідження EMPA-REG OUTCOME мали вплив на більшість сучасних гайдлайнів. Призначення емпагліфлозину з моменту виявлення ЦД сприяє кардіо- та нефропротекції з попередженням подальшого ураження відповідних органів. На ринку України емпагліфлозин представлений оригінальним препаратом Джардінс® (виробництво компанії Boehringer Ingelheim) та у комбінації з метформіном – препаратом Сінджарді.

Таким чином, Джардінс® (емпагліфлозин) – єдиний інгібітор НЗКТГ-2 в Україні, внесений у сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу у багатьох країнах світу, який доведено знижує ризик серцево-судинної смертності на 38% та смертності від усіх причин, а також достовірно продовжує життя пацієнтів із ЦД 2 типу. І сьогодні українські медики також отримали можливість призначати цей препарат у щоденній клінічній практиці, що відповідає європейським та світовим рекомендаціям, а вигідні переваги цього препарату для пацієнтів є беззаперечними.

Підготував ***Валерій Палько***

MPR-UA-100004 Metabolism Jardiance-12.18

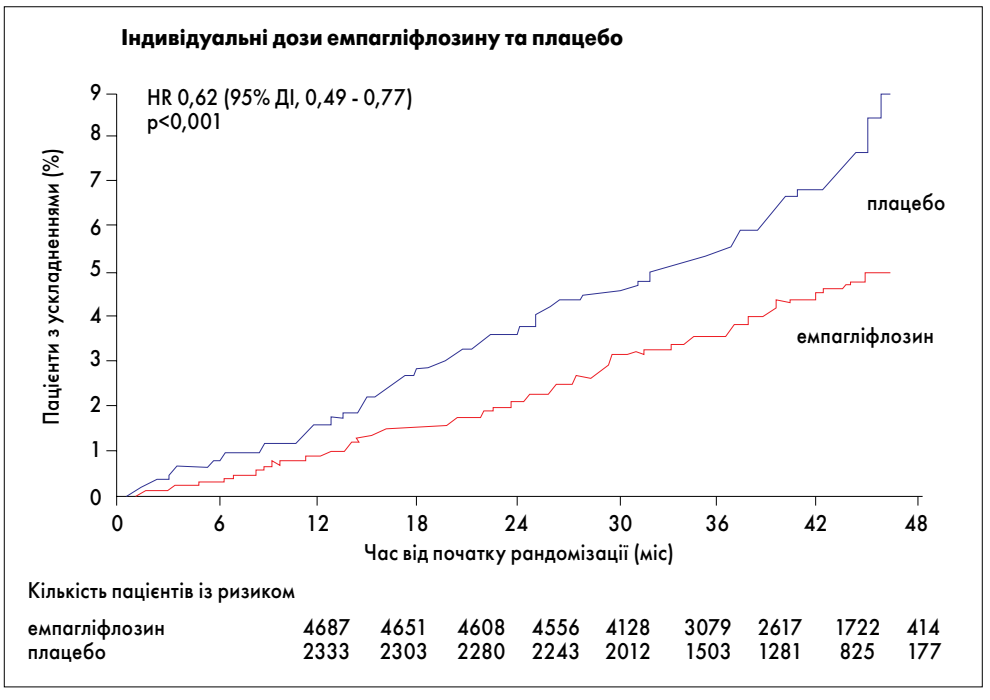


Рис. Час до настання смерті внаслідок ССЗ у дослідженні EMPA-REG OUTCOME

Новый анализ выявил положительное влияние эмпаглифлозина на увеличение ожидаемой продолжительности жизни у взрослых пациентов с диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Предварительные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® по изучению выживаемости показывают потенциальную долгосрочную эффективность применения эмпаглифлозина (торговое название Jardiance®) в отношении ожидаемой продолжительности жизни взрослых с сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).[1]

г. Ингельхайм (Германия) и г. Индианаполис (США), 9 октября 2018 г. – В издании *Circulation* опубликованы новые результаты важного исследования EMPA-REG OUTCOME®, которые показывают, что лечение эмпаглифлозином положительно влияет на ожидаемую продолжительность жизни у взрослых пациентов с СД 2 типа и ССЗ. Используя страховочные методы* и предполагая, что продемонстрированные положительные эффекты эмпаглифлозина по-прежнему согласуются с долгосрочным использованием, делается вывод, что эмпаглифлозин увеличивает продолжительность жизни в среднем на 1-4,5 года в зависимости от возраста по сравнению с плацебо.[1] Этот анализ показывает, что лечение эмпаглифлозином может способствовать продлению жизни.

В ходе анализа данных 7020 пациентов, участвующих в исследовании EMPA-REG OUTCOME®, было выявлено, что ожидаемая продолжительность жизни увеличилась во всех возрастных группах пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с участниками, принимавшими плацебо. В частности, средняя выживаемость пациентов в возрасте 45 лет из группы эмпаглифлозина составила 32,1 года против 27,6 года у участников из группы плацебо, то есть средняя разница в выживаемости составила 4,5 года. У людей в возрасте 50, 60, 70 и 80 лет средняя разница выживаемости с эмпаглифлозином (по сравнению с плацебо) составила дополнительно 3,1; 2,5; 2 года и 1 год соответственно.[1]

Первичные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME®, опубликованные в журнале New England Journal of Medicine в сентябре 2015 года, показали, что применение эмпаглифлозина привело к 38% относительного снижения риска смерти от ССЗ и 32% относительного снижения риска смерти от всех причин у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в сравнении с плацебо за период 3,1 года.[2] Моделирование на основе результатов исследования EMPA-REG OUTCOME® использовалось для количественной оценки потенциального преимущества эмпаглифлозина в остаточном периоде жизни.

«Предыдущими исследованиями было установлено, что у 60-летнего пациента с СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией продолжительность жизни может быть уменьшена на 12 лет по сравнению с человеком аналогичного возраста и без подобных заболеваний, – прокомментировал **Брайан Клаггетт, кандидат наук, сотрудник подразделения сердечно-сосудистой медицины Больницы Бригам энд Уоменс (г. Бостон, США) и ведущий автор издания *Circulation***. – Этот последний анализ позволяет предположить, что эмпаглифлозин может продлить срок жизни пациента в среднем на 2,5 года».

О диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях

Более чем 425 млн человек во всем мире болеют СД, при этом, по оценкам, более чем у 212 млн болезнь не диагностирована.[3] Ожидается, что к 2045 году число больных диабетом во всем мире вырастет до 629 млн человек.[3] Диабет 2 типа – наиболее распространенная форма, на которую приходится примерно 90% случаев диабета в странах с высоким уровнем дохода.[3] Диабет – хроническое заболевание, возникающее в том случае, если организм либо не производит, либо не использует гормональный инсулин.[3]

Из всех осложнений, связанных с диабетом (в частности, высокий уровень сахара в крови, высокое артериальное давление, ожирение), сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее опасными, так как это основная причина смерти, связанная с диабетом.[4,5] У больных диабетом в 2-4 раза чаще развиваются ССЗ, чем у людей без диабета.[5] В 2017 г. именно вызванные диабетом осложнения привели к 4 млн летальных исходов во всем мире, и среди них основной причиной стали ССЗ.[3] Приблизительно 50% смертей среди больных диабетом 2 типа во всем мире вызваны ССЗ.[6,7]

Диабет у пациента в возрасте 60 лет может сократить продолжительность его жизни на 6 лет по сравнению с лицом без диабета. Если же помимо диабета у человека в этом возрасте произойдет сердечный приступ или инсульт, продолжительность жизни может сократиться на целых 12 лет.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует использовать препараты с доказанной способностью снижать риск развития ССЗ у пациентов с диабетом 2 типа и случившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким препаратом является эмпаглифлозин.[9,10]

Об исследовании EMPA-REG OUTCOME®[2]

В долгосрочном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME® приняло участие 7 тыс пациентов с СД 2 типа, подверженным высокому риску ССЗ, из 42 стран.

В ходе исследования оценивалась эффективность эмпаглифлозина (10 мг или 25 мг 1 раз в день), добавленного к стандартной терапии, по сравнению с плацебо также в качестве дополнения к традиционному лечению. Стандарт лечения состоял из гипогликемических лекарственных средств и препаратов для сердечно-сосудистой системы (в том числе для снижения артериального давления и уровня холестерина). Первичная конечная точка определялась как время первого наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального сердечного приступа или нефатального инсульта.

Общий профиль безопасности эмпаглифлозина соответствовал таковому в предыдущих исследованиях.

Об эмпаглифлозине

Эмпаглифлозин (торговое название Jardiance®) является пероральной одноразовой в день дозой высокоселективного ингибитора глютена глюкозы натрия 2 (SGLT2) и первым лекарственным средством лечения СД 2 типа, включающим данные по снижению риска ССЗ в нескольких странах.[11,12,13]

SGLT2 ингибирование с эмпаглифлозином у больных диабетом 2 типа и высоким уровнем сахара в крови приводит к выведению избыточного сахара с мочой. Кроме того, прием эмпаглифлозина увеличивает выведение соли из организма и снижает жидкостную нагрузку кровеносной системы (то есть внутрисосудистого объема). Эмпаглифлозин вызывает изменения в метаболизме сахара, соли и воды, что может способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, наблюдаемой в исследовании EMPA-REG OUTCOME®.

Эмпаглифлозин не одобрен для лечения больных с СД 1 типа.

Литература

1. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease in Circulation: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810.
2. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.
3. International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas 8th Edition. Available at: http://www.diabetesatlas.org. Accessed: March 2018.
4. World Health Organisation. Diabetes: Fact Sheet no. 312. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#. Last accessed March 2018.
5. World Heart Federation. Diabetes as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Available at: www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes. Last accessed March 2018.
6. Morrish NJ et al. Mortality and Causes of Death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44(2): S14-21.9.
7. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:83.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA. 2015;314(1):52-60.
9. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41 [Suppl.1]: S86-S104.
10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1): S1-S325.
11. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: http://docs.boehringer-Ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf. Last accessed August 2018.
12. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved May 2018. Data on file.
13. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.

«Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани»
В январе 2011 г. «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани» объявили о создании альянса для совместной работы в области диабета. Альянс сосредоточен на объединениях, представляющих несколько самых больших классов лечения диабета. Альянс использует сильные стороны двух ведущих мировых фармацевтических компаний, которые, объединив усилия, демонстрируют приверженность к лечению больных диабетом и сосредоточены на потребностях пациентов. Учитывая особенности того или иного региона, компании продвигают – либо совместно, либо раздельно – соответствующие молекулы, внося свой вклад в альянс.

«Берингер Ингельхайм»
Улучшение здоровья и качества жизни пациентов является целью инновационной научно-исследовательской фармацевтической компании «Берингер Ингельхайм». При этом основное внимание уделяется заболеваниям, для лечения которых до настоящего времени не существует удовлетворительного варианта. Поэтому компания концентрируется на разработке инновационных методов лечения, способных продлить жизнь пациентов. Что касается здоровья животных, то «Берингер Ингельхайм» выступает за своевременную профилактику.
Основанная в 1885 году как семейная фирма, «Берингер Ингельхайм» является одной из 20 ведущих фармацевтических компаний. Ежедневно 50 тыс сотрудников создают инновационные продукты для трех бизнес-направлений: фармацевтические препараты для людей, ветеринарные препараты и биофармацевтическое производство. В 2017 г. чистый объем продаж компании достиг почти 18,1 млрд евро. Расходы на научно-исследовательскую деятельность составили более 3 млрд долларов США, что соответствует 17,0% от чистого объема продаж.
Будучи семейной компанией, «Берингер Ингельхайм» сфокусирована на преемственности поколений и долгосрочном успехе, а не на краткосрочной прибыли. Поэтому компания стремится к поступательному росту собственных ресурсов и вместе с тем открыта для партнерских отношений

** Страховочные/актуарные методы относятся к статистическим методам и анализу, используемым для подготовки данных смертности и других аналитических таблиц.*

Компании «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани» представили полные результаты программы EASE (III фаза) исследования эмпаглифлозина в качестве дополнения к инсулину при диабете 1 типа

- **Все исследованные дозы соответствовали первичной конечной точке эффективности, определяемой как изменение от базовой линии в HbA_{1c} по сравнению с плацебо после 26 недель лечения.**
- **Инициирование обсуждения нормативных положений для эмпаглифлозина в качестве дополнения к инсулину при сахарном диабете (СД) 1 типа.**
- **Полные результаты, представленные на 54-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации исследования диабета (EASD), опубликованы в онлайн-издании Diabetes Care («Диабетическая помощь») на главной странице.[1]**

г. Ингельхайм (Германия) и г. Индианаполис (США), 4 октября 2018 г. – «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани» (NYSE: LLY) заявили, что эмпаглифлозин соответствует первичной конечной точке эффективности, определяемой как изменение от базовой линии в HbA_{1c} по сравнению с плацебо после 26 недель лечения для всех исследованных доз (2,5; 10 и 25 мг) в программе «Эмпаглифлозин, добавленный к инсулиновой терапии» (Empagliflozin as Adjunctive to inSulin therapy, EASE) III фазы у взрослых с диабетом 1 типа. Результаты программы EASE были опубликованы онлайн в издании Diabetes Care («Диабетическая помощь») на главной странице и представлены на 54-м ежегодном конгрессе EASD в Берлине 4 октября 2018 года.[1]

В настоящее время эмпаглифлозин не одобрен для использования в лечении СД 1 типа.

В исследовании EASE-2 были оценены дозы эмпаглифлозина 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину на протяжении 52 недель, в то время как исследование EASE-3 оценивало дозы эмпаглифлозина 2,5; 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину в течение 26 недель. В EASE-2 плацебо-скорректированное среднее изменение от базовой линии в HbA_{1c} на 26-й неделе составляло -0,54% и -0,53% для эмпаглифлозина 10 и 25 мг соответственно. В EASE-3 плацебо-скорректированное среднее изменение от исходного уровня в HbA_{1c} на 26-й неделе составляло -0,28%, -0,45% и -0,52% для эмпаглифлозина 2,5 и 10 и 25 мг соответственно. В дополнение к уменьшению в HbA_{1c} лечение эмпаглифлозином было эффективным на вторичных конечных точках, показывая снижение веса, артериального давления и общей суточной дозы инсулина.[1]

Кроме того, данные непрерывного мониторинга глюкозы в программе EASE показывают, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, улучшилась гликемическая изменчивость и проводилось больше времени в диапазоне, хотя данные для дозы 2,5 мг ограничены.[1]

Не было никакого увеличения риска гипогликемических случаев в исследовательском отчете, включая тяжелую гипогликемию при лечении с эмпаглифлозином, что было ключевым вторичным конечным пунктом в исследованиях. Кроме того, у пациентов наблюдалось снижение количества гипогликемических случаев. Количество случаев диабетического кетоацидоза (DKA) было сопоставимо у эмпаглифлозина 2,5 мг и плацебо больше, чем у плацебо и эмпаглифлозина 10 и 25 мг. Помимо случаев возникновения DKA, профиль безопасности, наблюдаемый в программе EASE, в целом соответствовал ранее установленному профилю безопасности эмпаглифлозина у взрослых с диабетом 2 типа.[1]

«Целью программы EASE было определение, может ли эмпаглифлозин помочь в лечении больных диабетом 1 типа в качестве дополнения к инсулину», – сказал **Бернард Цинман, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицины Университета Торонто и старший научный сотрудник Исследовательского института Луненфельд-Таненбаум, больницы Горы Синай (г. Торонто, Канада)**. «Учитывая риск развития DKA у пациентов с диабетом 1 типа, доза эмпаглифлозина 2,5 мг гарантирует показатели, поскольку препарат балансирует гликемические и метаболические улучшения у пациентов этой группы без увеличения риска возникновения DKA или других серьезных побочных эффектов».

Основываясь на совокупности результатов EASE, компания «Берингер Ингельхайм» инициировала обсуждение нормативных положений эмпаглифлозина в качестве дополнения к инсулину для взрослых с диабетом 1 типа.

«Программа EASE продемонстрировала, что эмпаглифлозин помогает пациентам с СД 1 типа оставаться в пределах контрольных значений уровня глюкозы эффективнее, чем только с инсулином»,– прокомментировал **доктор Джиофис Джордж, руководитель глобального клинического развития, терапевтического подразделения «КардиоМетаболизм» компании «Берингер Ингельхайм»**. «В настоящее время нет доступных вариантов перорального лечения пациентов с диабетом 1 типа, и эти результаты показывают, что эмпаглифлозин может принести пользу таким пациентам. Мы с нетерпением ожидаем совместной работы с регулирующими органами, с тем чтобы выяснить, может ли это потенциальное лечение быть доступным для взрослых пациентов с диабетом 1 типа».

Джефф Эммик, доктор медицинских наук, вице-президент по разработке продуктов для «Лилли Диабет», добавил: «Диабетический альянс «Берингер Ингельхайм» – «Лилли» стремится помочь людям повысить эффективность лечения диабета, а программа EASE является частью наших более широких усилий по изучению вариантов лечения, которые охватывали бы другие неудовлетворенные потребности».

О диабете

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более чем 425 млн взрослой популяции во всем мире болеют диабетом 1 и 2 типа.[1] Диабет 2 типа – наиболее распространенная форма СД, на него приходится около 90% всех случаев.[2] Диабет – хроническое заболевание, которое возникает, когда организм не производит или не использует гормональный инсулин.

О программе EASE (III фаза)

Программа EASE (III фаза) включает в себя 2 многонациональных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытания III фазы, в которых исследовались эффективность, безопасность и переносимость применения 1 раз в день эмпаглифлозина в добавление к инсулиновой терапии у взрослых с диабетом 1 типа, для которых применение эмпаглифлозина в настоящее время не одобрено.

- EASE – II фаза [NCT02414958] исследовал эффективность эмпаглифлозина в дозах 10 мг и 25 мг в качестве дополнения к инсулину по сравнению с плацебо на протяжении 52 недель.[3] Первичная конечная точка: переход от базовой линии в HbA_{1c} после 26 недель лечения.

Количество пациентов: 720.

- EASE – III фаза [NCT02580591] исследовал эффективность эмпаглифлозина в дозах 2,5; 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину по сравнению с плацебо на протяжении 26 недель.[4]

Первичная конечная точка: переход от базовой линии в HbA_{1c} после 26 недель лечения.

Количество пациентов: 960.

Об эмпаглифлозине

Эмпаглифлозин (торговое название Jardiance®) является ингибитором SGLT2, который обеспечивает контроль сахара в крови с дополнительными преимуществами потери веса и снижения артериального давления* у взрослых пациентов с СД 2 типа. Эмпаглифлозин – это первый и единственный пероральный диабетический препарат, одобренный для снижения риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Профиль благоприятного риска эмпаглифлозина хорошо зарекомендовал себя в его подтвержденных показаниях.

В настоящее время диабет 1 типа не является подтвержденным показателем применения эмпаглифлозина.

Литература

1. Rosenstock J. et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. Diabetes Care. 2018. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/early/2018/10/03/dc18-1749 Accessed October 2018.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017. Available at: http://www.diabetesatlas.org/. Accessed September 2018.
3. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin as Adjunctive to InSulin thEraphy Over 52 Weeks in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus (EASE-2). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414958?term=EASE+Boehringer&rank=2. Accessed September 2018.
4. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy Over 26 Weeks in Patients With T1DM (EASE-3) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02580591?term=EASE+Boehringer&rank=1. Accessed September 2018.

и стратегических альянсов в исследованиях. Во всем, что она делает, «Берингер Ингельхайм» берет на себя ответственность перед человечеством и окружающей средой.
Больше информации о компании «Берингер Ингельхайм» можно найти на сайте *www.boehringer-ingelheim.com* или в ежегодном отчете *http://annualreport.boehringer-ingelheim.com*.

О «Лилли Диабет»

«Лилли Диабет» – признанный лидер в области лечения диабета с 1923 года, то есть когда компания представила первый в мире коммерческий инсулин. Сегодня мы совершенствуем это наследие, работая над удовлетворением разнообразных потребностей больных диабетом и тех, кто о них заботится. Благодаря исследованиям и сотрудничеству, широкому спектру методов лечения и постоянной решимости предоставить реальные предложения – от препаратов до поддерживающих программ и многого другого – мы стремимся сделать жизнь лучше для всех страдающих диабетом во всем мире.
Больше информации здесь *www.lillydiabetes.com*.

Об «Эли Лилли и Компани»

«Лилли» – глобальный лидер в области здравоохранения, объединивший заботу с открытиями в сфере улучшения жизни людей во всем мире. Компания была основана более века назад человеком, который стремился создать высококачественные препараты, отвечающие реальным потребностям,– и сегодня мы остаемся верны этой миссии во всей нашей деятельности. Во всем мире сотрудники «Лилли» работают над тем, чтобы создавать жизненно важные препараты для тех, кто в них нуждается, совершенствовать понимание и лечение болезней, а также отдавать долг обществу посредством благотворительности и волонтерства.
Больше информации на *www.lilly.com* или *newsroom.lilly.com/social-channels*.

Аудитория

Представленные пресс-релизы выпущены штаб-квартирой «Берингер Ингельхайм» в г. Ингельхайм (Германия) и предназначены для предоставления информации о нашем глобальном бизнесе. Обращаем внимание, что информация относительно утвержденного статуса и знаков утвержденных продуктов может отличаться в разных странах и пресс-релиз по этой теме может быть опубликован в тех странах, где работают «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли и Компани».

Контакты:
Dr Petra Kienle
Product Communication Manager
Boehringer Ingelheim
E-mail: press@boehringer-ingelheim.com
Phone: +49 (6132) 77 143877

Greg Kueterman
Director of Communications
Lilly Diabetes and Lilly USA
E-mail: kueterman_gregory_andrew@lilly.com
Phone: +1 (317) 432-5195

** Jardiance® не предназначен для снижения веса или артериального давления.*

L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer, G. MacQuillan, G. Garas, J. Chin, Yi Huang, L.A. Adams

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов неалкогольной жировой болезни печени с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов

Установлено, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) более подвержены риску развития цирроза и смерти, причиной которой являются заболевания печени. Именно поэтому точная оценка фиброза у этих больных является крайне важной.

Так, была изучена возможность применения неинвазивных методов диагностики фиброза печени, в частности сывороточных индексов Hepascore, шкалы фиброза при НАЖБП (NFS), APRI и FIB-4 для определения исходов НАЖБП у пациентов с/без СД. Результаты исследования продемонстрировали, что у больных с СД точность вышеназванных тестов для прогнозирования цирроза, а также летальности и необходимости в трансплантации печени ниже, чем среди пациентов без СД.

Актуальность проблемы

НАЖБП – наиболее распространенное в мировой популяции хроническое заболевание печени. По прогнозам, в течение следующих 20 лет НАЖБП займет лидирующие позиции в структуре заболеваний печени и станет ведущей причиной смертности, связанной с печеночной патологией, что обусловлено глобальной эпидемией ожирения и СД в мире. Ожидается, что в ближайшие годы НАЖБП также будет основным показанием для проведения трансплантаций печени. Несмотря на это, лишь у небольшого числа пациентов с НАЖБП развивается терминальная стадия заболевания или возникают летальные случаи, связанные с осложнениями со стороны печени. Таким образом, выявление пациентов с наибольшим риском развития осложнений заболеваний печени остается ключевой клинической необходимостью для определения приоритетности их лечения, соответствия критериям клинических испытаний и мониторинга.

СД 2 типа (СД 2) стал неоспоримым фактором риска развития цирроза, декомпенсации функции печени и смерти среди пациентов с НАЖБП. Распространенность продвинутых стадий фиброза у пациентов диабетических клиник составляет 7-10%, а риск смерти от печеночной патологии у лиц общей популяции, имеющих СД, более чем в 2 раза выше по сравнению с таковыми без СД. Из этого следует, что наличие СД позволяет отнести пациентов с НАЖБП в группу риска, однако не является достаточно чувствительным или специфичным критерием для прогнозирования цирроза или исходов заболеваний печени. Поэтому точное определение наличия цирроза и прогноз исходов заболевания печени у пациентов с НАЖБП, страдающих СД, имеет важное значение и напрямую влияет на выбор клинической тактики относительно своевременного выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и варикозно расширенных вен пищевода, необходимость проведения фармакотерапии, а также постоянного мониторинга и последующего динамического контроля.

Сегодня степень фиброза печени является наиболее сильным предиктором отдаленных клинических исходов у пациентов с НАЖБП, в том числе смертности, декомпенсации функции печени и ГЦК. Несмотря на то что биопсия печени остается золотым стандартом оценки стадии заболевания, инвазивность метода делает его непрактичным для широкого использования в качестве прогностического инструмента. Хорошей альтернативой считаются тест-панели, основанные на определении сывороточных показателей, что объясняется их широкой доступностью, простотой использования, стоимостью и приемлемостью для пациента. Несколько неинвазивных тестов, в том числе APRI, FIB-4, Hepascore и NFS, продемонстрировали хорошую степень точности и высокую прогностическую ценность отрицательного результата для исключения продвинутых стадий фиброза. Вдобавок, будучи надежными предикторами прогрессирующего фиброза печени, некоторые сывороточные панели показали способность прогнозирования общей и/или связанной с проблемами печени смертности у пациентов с НАЖБП.

Несмотря на внедрение неинвазивных методов оценки фиброза в клиническую практику, очевидным остается возможное влияние на их результаты различных факторов со стороны пациента, что может снизить точность и ограничить интерпретацию тестов. Как было отмечено при анализе результатов теста BARD для определения прогрессирующего фиброза, одним из таких факторов у пациентов с НАЖБП может быть СД 2, который способствовал уменьшению показателей фиброза у пациентов с СД 2. Эти данные не были подтверждены, а вопрос, связан ли СД со снижением точности или ухудшением прогностической способности других тестов для диагностики фиброза, основанных на анализе крови, остается открытым. Поэтому целью исследования стало изучение влияния СД на 4 непатентованных алгоритма (NFS, Hepascore, APRI и FIB-4), прежде всего, для определения цирроза, а также прогнозирования общей смертности, исходов заболеваний печени и ГЦК у пациентов с НАЖБП.

Характеристика пациентов и методы исследования

С 2006 по 2015 год в отделении гепатологии больницы им. сэра Чарльза Гарднера (Западная Австралия) было проведено когортное исследование пациентов с диагнозом НАЖБП, которые предварительно были внесены в биобанк отделения. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз НАЖБП по данным биопсии печени (наличие >5% стеатоза или жировой инфильтрации), подтвержденный визуализационными методами (УЗИ брюшной полости, магнитно-резонансной или компьютерной томографией); наличие данных для расчета показателей Hepascore, NFS, FIB-4 и APRI; проведение наблюдения за больным на протяжении более чем 6 мес после расчета показателей фиброза. Критерии исключения предусматривали: наличие сопутствующих заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита, гемохроматоза, дефицита α_1-антитрипсина, болезни Вильсона, аутоиммунных и лекарственных поражений печени по результатам общеклинических и лабораторных исследований; ранее проведенную трансплантацию печени; наличие признаков декомпенсации функции печени и ГЦК до даты включения в исследование; вторичные причины НАЖБП; ВИЧ-инфекцию; среднесуточное потребление алкоголя >20 г для мужчин и >10 г для женщин в анамнезе.

Были получены такие необходимые клинические и лабораторные данные, как возраст, пол и этническая принадлежность, индекс массы тела, показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак, билирубина, количества тромбоцитов, международного нормализованного отношения, щелочной фосфатазы, креатинина и альбумина. Учитывались сопутствующие заболевания, в том числе СД 2, гипертония, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром. Диагноз СД 2 типа устанавливался на основе наличия СД в анамнезе, использования антидиабетических препаратов и/или уровня глюкозы в плазме натощак ≥110 мг/мл или уровня глюкозы в крови по результатам двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе ≥126 мг/ мл. Показатели фиброза неинвазивных диагностических методов рассчитывались по опубликованным формулам.

Гистологическая оценка биоптатов печени проводилась одним и тем же специалистом по шкале NASH-CRN. Стадии фиброза классифицировались следующим образом: F0 – фиброз отсутствует; F1 – перисинусоидальный/перивенулярный фиброз 3-й зоны; F2 – фиброз в 3-й зоне и перипортальный фиброз; F3 – септальный/мостовидный фиброз; F4 – цирроз. F3 и F4 рассматривались как продвинутые стадии фиброза.

Последующее наблюдение за больными предусматривало проведение клинических исследований в гепатологической клинике на протяжении 6 месяцев. Согласно стандартам пациентам с циррозом печени проводилось плановое УЗИ для исключения ГЦК каждые 6 мес и эндоскопический скрининг на предмет наличия варикозно расширенных вен. Первичным исходом во время наблюдения считалась смерть от заболевания печени или необходимость в трансплантации печени. Вторичные исходы включали возникновение первого эпизода декомпенсации функции печени и ГЦК. Печеночная декомпенсация определялась как первое возникновение одного из следующих признаков: асцита, печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно расширенных вен, гепаторенального синдрома. ГЦК была диагностирована в соответствии со стандартными критериями.

Результаты

Общие характеристики

В исследование были включены 284 пациента (из них 152 (53%) женщины; средний возраст равнялся 54±13 лет). 233 (94%) пациента были представителями европеоидной расы, 151 (53%) участник имел диагноз СД 2). Больные с СД 2 составили более старшую возрастную группу (57,5±11,7 vs 50,5±13,6 года) и изначально имели более высокие показатели фиброза. У всех пациентов с циррозом был ранее поставленный диагноз СД со средним сроком между установлением этих диагнозов 8,9 года (в диапазоне 3-26 лет). НАЖБП была подтверждена в 241 (84%) случае биопсией печени и в 43 (16%) – неинвазивными методами.

Клинические исходы: смерть, декомпенсация функции печени и ГЦК

На протяжении периода наблюдения, медиана которого составила 51 мес (6,1-146 мес), у 33 (11,6%) больных был зафиксирован летальный исход или проведена трансплантация печени; 42 (14,8%) пациента имели декомпенсацию функции печени, а у 28 (9,9%) была диагностирована ГЦК (табл. 1). Смерть 33 пациентов в большинстве случаев (36,4%) была связана с осложнениями цирроза, а в трех (9,0%) – с ГЦК. Сердечно-сосудистые заболевания и внепеченочные злокачественные новообразования заняли второе место среди наиболее распространенных причин смерти, на которые пришлось 12,1% всех случаев. Во время исследования 11 пациентам была выполнена пересадка печени. Преимущественными проявлениями декомпенсации функции печени были асцит, энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен (перечислены в порядке уменьшения частоты). Больные с СД имели более высокую вероятность развития декомпенсации функции печени, ГЦК и смерти от осложнений со стороны печени, также они больше нуждались в трансплантации печени по сравнению с пациентами без СД.

Точность неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов, в отношении прогнозирования фиброза

Среди больных, у которых наличие НАЖБП было доказано гистологически, 117 не имели СД, а 124 страдали СД. В диагностике продвинутых стадий фиброза в подгруппе пациентов, которым была проведена биопсия (≥F3-F4, n=75), Hepascore и FIB-4 продемонстрировали значительно более точные

результаты, чем APRI и NFS (табл. 2). При этом статистически значимые значения были лишь у Hepascore. FIB-4 и Hepascore являлись более точными методами неинвазивной диагностики фиброза, чем NFS, как среди больных с СД, так и без него.

Для прогнозирования цирроза у всех исследуемых (F4, n=42) только тест FIB-4 оказался более точным, чем APRI. При сравнении пациентов с/без СД точность Hepascore, FIB-4 и APRI была значительно выше у больных без СД, а NFS вовсе не продемонстрировал отличий между группами.

Поскольку на точность проведенных тестов может влиять возраст пациентов, анализ результатов был повторен с учетом возраста, однако существенных различий найдено не было.

Сопоставимость результатов анализов биомаркеров различных тестов для определения продвинутых стадий фиброза была довольно высокой между FIB-4, APRI и NFS, но недостаточной между Hepascore и другими тестами. В целом процент соответствия результатов был ниже у пациентов с СД по сравнению с пациентами без него. Для диагностики продвинутых стадий фиброза и цирроза каждый тест имел в целом более высокие показатели чувствительности и специфичности у больных без СД по сравнению с пациентами с СД (табл. 3).

Точность неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов, в отношении прогнозирования клинических исходов и смертности

Основные значения всех неинвазивных методик диагностики фиброза продемонстрировали высокую точность для прогнозирования ГЦК и декомпенсации функции печени. Однако для прогнозирования последней у больных с СД все тесты, кроме NFS, были значительно менее точными, чем у пациентов без СД. Важно отметить, что в группе больных без СД точность NFS была ниже в прогнозировании декомпенсации функции печени в сравнении с FIB-4 и Hepascore. Все диагностические модели являлись менее точными для прогнозирования ГЦК у пациентов с СД по сравнению с пациентами без него, но имели достаточную точность для прогнозирования общей смертности. Результаты оставались сопоставимыми, когда анализ проводился исключительно среди пациентов, которым была выполнена биопсия печени (n=241), при этом на фоне СД неинвазивные тесты были менее точны для прогнозирования декомпенсации функции печени (кроме NFS) и ГЦК по сравнению с больными без СД.

Анализ соответствия результатов различных неинвазивных тестов для оценки клинических исходов продемонстрировал самое высокое сходство между APRI и FIB-4 во всех группах. При наличии СД соответствие результатов всех методов было меньше.

Прогнозирование клинических исходов и смертности

Среди больных СД с высокими исходными показателями тестов на протяжении 5 лет наблюдалась повышенная частота случаев декомпенсации функции печени, которая варьировала в пределах 23-37%, а также ГЦК – 13-25%. Тем не менее у пациентов с исходно низкими показателями фиброза риск развития декомпенсации функции печени также был неприемлемо высоким (NFS – 21%, FIB-4 – 15%, APRI – 15%), за исключением результатов по шкале Hepascore (1,5%). Не было найдено отличий в общей частоте возникновения декомпенсации функции печени (21 vs 23%) или ГЦК (27 vs 13%) на протяжении 5 лет среди больных СД с низкими или повышенными цифрами NFS.

Напротив, в течение всего периода наблюдения ни у одного пациента без СД с низкими исходными показателями фиброза не развивалась декомпенсация функции печени или ГЦК, что демонстрирует прекрасную отрицательную прогностическую ценность неинвазивных методов диагностики фиброза у пациентов без СД. Среди пациентов с повышенными исходными показателями фиброза общая частота случаев декомпенсации функции печени и ГЦК варьировала от 5 до 12% и от 7 до 18% соответственно.

Обсуждение

Указанные исследования продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП точность четырех выбранных неинвазивных методик определения фиброза для прогнозирования цирроза и исходов заболеваний печени значительно ниже на фоне СД.

У больных без СД, которые имели низкие показатели фиброза, в течение 5-летнего периода не развивались осложнения со стороны печени. Имплементация этих данных в клиническую практику отстрочила бы проведение повторного осмотра этих пациентов на 5-летний период. С другой стороны, у пациентов с СД и низкими показателями NFS, FIB-4 или APRI частота декомпенсации функции печени составляет 15-21%, а ГЦК – 10-27% в течение 5 лет, что свидетельствует о том, что эти алгоритмы не подходят для прогнозирования результатов или принятия решений о лечении пациентов с СД.

Было отмечено несколько специфических отличий между

Таблица 1. **Частота летальных случаев, необходимости в трансплантации печени, исходов вследствие патологий печени и ГЦК в исследуемой группе (n=284) и у пациентов с/без СД 2**

Исходы	n (%)		
	Все больные (n=284)	Без СД (n=133)	С СД (n=151)
Медиана (IQR) исследования (месяцы)	51,3 (6,0-146)	52,1 (6,1-146)	50,4 (6,1-140)
Исходы, связанные с патологией печени	n=42[1]	n=6	n=36
Асцит	25 (8,8)	2 (1,5)	23 (15,2)
Энцефалопатия	13 (4,6)	4 (3,0)	9 (6,0)
Кровотечение из варикозно расширенных вен	12 (4,2)	2 (1,5)	10 (6,6)
Спонтанный бактериальный перитонит	5 (1,7)	0	5 (3,3)
Гепаторенальный синдром	4 (1,4)	0	4 (2,6)
ГЦК	28 (9,9)	6 (4,5)	22 (14,6)
Смерть или трансплантация печени	n=33	n=9	n=24
Осложнения цирроза	12 (4,2)	3 (2,2)	9 (5,9)
Трансплантация печени	11 (3,8)	3 (2,2)	8 (5,2)
Кардиоваскулярная патология	4 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,9)
Гепатоцеллюлярный рак	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (1,3)
Рак другой локализации	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (1,3)

Примечание: [1]- общее число исходов среди 42 больных составило 59. В анализе учитывался только первый случай в указанном временном промежутке.

Таблица 2. **Сравнение точности неинвазивных методик диагностики фиброза для определения продвинутых стадий фиброза (F3, F4) и цирроза в группе больных НАЖБП и СД или без него**

	Без СД (n=15)	F ≥3 с СД (n=60)	Общее число (n=75)	Без СД (n=7)	F4 с СД (n=35)	Общее число (n=42)
	p			p		
NFS vs Hepascore	0,0001	0,003	0,0004	0,045	0,742	0,421
NFS vs FIB-4	0,0001	0,002	0,0005	0,008	0,417	0,112
NFS vs APRI	0,017	0,173	0,304	0,069	0,407	0,546
Hepascore vs APRI	0,082	0,059	0,006	0,340	0,301	0,169
Hepascore vs FIB-4	0,149	0,276	0,124	0,818	0,908	0,911
APRI vs FIB-4	0,614	0,199	0,037	0,109	0,015	0,0007

Таблица 3. **Точность неинвазивных тестов в диагностике продвинутых стадий фиброза (F3) и цирроза печени (F4)**

Название теста	Фиброз ≥3					
	Общее (n=284)		Без СД (n=133)		С СД (n=151)	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Hepascore (пороговое значение >0,80)	62,7	92,1	80,1	94,2	63,3	89,3
FIB-4 (пороговое значение 3,25)	76,0	96,6	84,6	96,5	75,0	83,1
APRI (пороговое значение 1,0)	55,6	94,3	75,3	92,3	50,0	87,5
NFS (пороговое значение -0,676)	76,1	85,1	74,4	91,1	58,3	76,5
	F4 (цирроз)					
Hepascore (пороговое значение 0,80)	78,6	86,8	85,7	91,8	77,1	79,7
FIB-4 (пороговое значение 3,25)	85,7	67,3	98,1	70,2	82,8	62,9
APRI (пороговое значение 1,0)	61,9	72,0	98,2	79,1	54,2	78,6
NAFLD-FS (пороговое значение -0,676)	66,6	83,4	78,6	91,2	74,2	73,0

Продолжение на стр. 22.

Менеджмент гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсусный отчет ADA/EASD – 2018

Последний консенсусный отчет Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) представляет собой обновленную версию 2015 года. В новой версии отчета по управлению гипергликемией у взрослых фокус направлен не на достижение индивидуальных целевых уровней гликемии, а на способ их достижения с учетом факторов и предпочтений пациента, а также все возрастающего выбора видов и методов сахароснижающей терапии.

Фундаментальными аспектами менеджмента при сахарном диабете (СД) 2 типа остаются модификация образа жизни, медикаментозная терапия, психологическая поддержка и обучение пациента навыкам самоконтроля и самоуправления заболеванием. Сегодня в управлении гипергликемией появляется все больше возможностей, однако сам процесс принятия решений, как для провайдеров медицинских услуг, так и для пациентов, могут усложнять возрастающее количество методов сахароснижающей терапии и постоянно появляющиеся новые данные о преимуществах и рисках каждого из этих методов. Консенсусный отчет ADA/EASD – 2018 содержит данные, основанные на большом количестве новых доказательств высокого качества, необходимые для успешной клинической практики. Ниже приведены общие положения из разделов, касающихся средств и методов сахароснижающей терапии.

Принципы гипогликемической терапии

В предыдущих отчетах первичными факторами при выборе сахароснижающего препарата (ССП) были его эффективность и безопасность. Второстепенными факторами считались предпочтения пациента, его сопутствующие заболевания и необходимость их фармакотерапии, а также побочные эффекты и стоимость препаратов. В новом отчете рекомендуется учитывать в первую очередь кардиоваскулярные риски, изменение веса, метаболические расстройства, риск развития гипогликемии, стоимость лечения и ряд других связанных с пациентом факторов, влияющих на выбор метода сахароснижающей терапии.

Рекомендация

Менеджмент СД 2 типа должен быть пациент-ориентированным на каждом этапе оказания медицинских услуг.

Цели сахароснижающей терапии должны быть индивидуализированы. Необходимо учитывать как клинические характеристики (включая коморбидную патологию), так и многие другие факторы: предпочтения пациента, вес, риск гипогликемии, эффективность, доступность и стоимость терапии, метод введения препаратов (пероральный, парентеральный). Рекомендуется периодическая оценка режима гипогликемической терапии и ее коррекция с учетом данных пациента и схемы лечения.

Принципы пациент-ориентированного подхода в цикле принятия решений в менеджменте СД 2 типа отображены на рисунке.

Мониторинг гликемии

Эффективность управления гликемией в первую очередь оценивается путем определения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}. Для большинства пациентов с микрососудистыми осложнениями и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет целевым следует считать уровень $HbA_{1c} \leq 7\%$. При определении индивидуальных уровней HbA_{1c} следует учитывать их вариабельность (особенно при пороговых значениях, требующих коррекции терапии) и отклонения от средних значений истинной гликемии пациента в определенных этнических группах, а также при состояниях, связанных с патологией эритроцитов (анемия, почечная болезнь в терминальной стадии, особенно при терапии эритропоэтином, гемоглобинопатия).

Регулярный самоконтроль гликемии наиболее значим для пациентов, принимающих инсулин. У людей с СД 2 типа, не находящихся на инсулинотерапии, постоянный самоконтроль гликемии имеет ограниченную клиническую пользу ввиду необходимости наличия дополнительных навыков и стоимости тестов. Тем не менее мониторинг гликемии (особенно в сочетании с психологической поддержкой и обучением) в некоторых случаях может оказывать мотивирующее влияние на пациентов в контексте необходимости модификации терапии и образа жизни.

Оценка сердечно-сосудистого статуса

Основная причина смерти пациентов с СД 2 типа – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). СД сам по себе является независимым фактором риска ССЗ, а большинство больных имеют и дополнительные факторы: гипертония, дислипидемия, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП), физическая инертность, курение.

Для определения терапевтического подхода первым шагом консенсус ADA/EASD – 2018 предлагает оценку сердечно-сосудистого статуса в контексте комплексного управления рисками развития ССЗ, предотвращения или замедления прогрессирования осложнений СД 2 типа и поддержания качества жизни пациентов. Преимущества контроля модифицируемых факторов риска атеросклеротических ССЗ продемонстрированы в многочисленных исследованиях. Терапевтические подходы к пациентам с сердечной недостаточностью (СН) и атеросклеротическими ССЗ представлены в рекомендациях отдельными алгоритмами.

Пациентам с СД 2 типа с установленным атеросклеротическим поражением сердца и сосудов в качестве дополнительной терапии назначают препарат с доказанной эффективностью относительно снижения кардиоваскулярного риска и смертности от ССЗ.

Рекомендации

Пациентам с установленными атеросклеротическими ССЗ в качестве составной части менеджмента гипергликемии рекомендованы ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы-2 (НЗКГ-2) или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) с доказанной эффективностью относительно снижения кардиоваскулярного риска.

Для пациентов с СД 2 типа и установленными атеросклеротическими ССЗ, осложненными СН (или с повышенным риском развития СН), рекомендовано добавление ингибитора НЗКГ-2.

Для пациентов с СД 2 типа и установленной ХБП (с ССЗ или без) необходимо рассмотреть добавление ингибитора НЗКГ-2 с доказанной эффективностью снижения кардиоваскулярного риска. В качестве альтернативы рекомендованы АР ГПП-1 с доказанной эффективностью снижения кардиоваскулярного риска.

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA_{1c} – уровень гликированного гемоглобина.

Рис. Схема менеджмента терапии при СД 2 типа

Таким образом, по сравнению с отчетом 2015 года, выбор препаратов, снижающих уровень глюкозы, сфокусирован на наличии ССЗ у пациента с СД, а рекомендации по применению

Таблица. **Характеристика ССП, доступных в США и Европе для лечения СД 2 типа**

Класс	Действующее вещество	Первичное физиологическое действие	Преимущества	Возможное побочное действие/ недостатки	Эффективность
Пероральные формы					
Бигуаниды	Метформин	↓синтеза глюкозы в печени; множественные инсулин-независимые механизмы сахароснижающего действия	Обширная доказательная база, длительный клинический опыт применения	Расстройства ЖКТ; ↑холестерина/ ЛПНП; дефицит витамина B_{12}; лактоацидоз (редко); необходимость осторожного использования у пациентов со снижением СКФ стадии 3В (30-44 мл/мин/1,73 м^2	Высокая
Ингибиторы НЗКГ-2	Канаглифлозин Дапаглифлозин Эмпаглифлозин Эртуглифлозин	Блокирование реабсорбции глюкозы почками, усиление глюкозурии	Не вызывают гипогликемию; ↓веса, АД; эффективны на всех стадиях СД 2 типа у пациентов с нарушениями клубочковой фильтрации и с ССЗ	Урогенитальные инфекции; ортостатическая гипотензия; полиурия/обезвоживание; ↑ ЛПНП, креатинина; риск переломов, ампутаций (канаглифлозин)	Умеренная – высокая (в зависимости от СКФ)
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Алоглиптин	Стимуляция секреции инсулина, блокирование синтеза глюкагона	Не вызывают гипогликемию; нейтральны по отношению к весу, хорошо переносятся	Диабетический кетоацидоз (редко); крапивница; повышенный риск СН (саксаглиптин); необходимость коррекции дозы при болезнях почек (в зависимости от препарата); панкреатит; артралгия; высокая стоимость (США)	Умеренная
Производные сульфонилмочевины (СМ)	Глибенкламид/глибурид Глипизид Гликлазид Глимепирид	Стимуляция секреции инсулина	Обширный клинический опыт применения; доказанное (UKPDS) снижение микрососудистых рисков; доступная стоимость для пациентов	Гипогликемия; ↑веса; недостаточно исследована сердечно-сосудистая безопасность; необходимость коррекции дозы при болезнях почек	Высокая
Тиазолидиндионы (ТЗД)	Пиоглитазон Розиглитазон	↑чувствительности к инсулину	Низкий риск гипогликемии; длительность действия; ↓триглицеридов и риска кардиоваскулярных событий (пиоглитазон); относительно низкая стоимость	↑ веса; отеки; потеря костной массы/риск переломов; ↑ ЛПНП (розиглитазон); рак мочевого пузыря (?); макулярный отек (?)	Высокая
Меглитиниды/глиниды	Репаглинид Натеглинид	Стимуляция секреции инсулина	↓ постпрандиальной гликемии; гибкость дозирования; безопасность при прогрессирующей ПН (репаглинид); относительно низкая стоимость	Гипогликемия; ↑веса; недостаточно исследована сердечно-сосудистая безопасность; необходимость частого приема	Умеренная – высокая
Ингибиторы α-глюкозидазы	Акарбоза Миглитол	Снижение всасывания углеводов	Низкий риск гипогликемии; ↓постпрандиальной гликемии; несистемное действие в организме; кардиоваскулярная безопасность; низкая стоимость	Частые расстройства ЖКТ; необходимость частого приема; необходимость коррекции дозы при болезнях почек	Низкая – умеренная
Секвестранты желчных кислот	Колесевелам (не сертифицирован в Европе)	↓синтеза глюкозы в печени; ↑уровня инкретина (?)	Не вызывает гипогликемию; ↓ЛПНП	Запоры; ↑триглицеридов; возможно снижение абсорбции других препаратов; средняя стоимость	Низкая – умеренная
Агонисты рецепторов дофамина	Бромокриптин с быстрым высвобождением	Модуляция гипоталамической регуляции метаболизма; ↑чувствительности к инсулину	Не вызывает гипогликемию; ↓риска кардиоваскулярных событий (?)	Головная боль, головокружение, синкопальное состояние; тошнота; усталость; ринит; высокая стоимость	Низкая – умеренная
Инъекционные формы					
Инсулины		Активация рецепторов инсулина; ↑утилизации глюкозы; ↓глюконеогенеза	Практически универсальное физиологическое действие; теоретически неограниченная эффективность	Гипогликемия; увеличение веса; необходимость обучения навыкам применения	
Длительного действия (базальные)	Деглудек (100, 200 ЕД) Детемир Гларгин (100, 300 ЕД)		Одна инъекция в сутки	Необходимость коррекции дозы; высокая стоимость	Очень высокая
Среднего действия (базальные)	Человеческий НПХ		Меньшая стоимость по сравнению с синтетическими аналогами	Применение дважды в день и коррекция дозы для достижения оптимальной эффективности	Очень высокая
Ультракороткого действия	Аспарт (обычный и быстродействующий) Лизпро (100, 200 ЕД) Глулизин		↓постпрандиальной гликемии	Ежедневно может требоваться несколько инъекций и коррекция дозы; высокая стоимость	Очень высокая
Короткого действия	Человеческий обычный (100 и 500 ЕД)		↓постпрандиальной гликемии; меньшая стоимость по сравнению с аналогами	Гипогликемия; увеличение веса; необходимость обучения применению, частой коррекции дозы	Очень высокая
Премиксы	Многие представители		Меньше инъекций по сравнению с базальными инсулинами; рекомбинантные человеческие аналоги дешевле	Высокая стоимость (кроме премикса человеческого инсулина); зависимость пациента от режима приема пищи	Очень высокая
Неинъекционные формы инсулинов					
Быстродействующие ингаляционные формы	Порошок человеческого инсулина для ингаляций (не лицензирован в Европе)		↓постпрандиальной гликемии; более быстрое начало и меньшая продолжительность действия, чем у быстродействующих инъекционных аналогов	Проведение спирометрии ($ОФВ_1$) до начала использования, через 6 мес, далее – ежегодно; противопоказано при хронических болезнях легких; не рекомендовано курильщикам; гипогликемия; набор веса; необходимость специального обучения пациента	Высокая

Продолжение на стр. 21.

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик диспепсій при застосуванні Глюкофажу XR[4, 6]

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України.** Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003.

GLUC-IMI-122017-004
RUS-CIS/GLUP/0318/0052

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino

Менеджмент гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсусный отчет ADA/EASD – 2018

Продолжение. Начало на стр. 18.

Таблица (продолжение). **Характеристика ССП, доступных в США и Европе для лечения СД 2 типа**

Класс	Действующее вещество	Первичное физиологическое действие	Преимущества	Возможное побочное действие/ недостатки	Эффективность
АР ГПП-1					
Короткого действия	Эксенатид Ликсисенатид	Глюкозозависимое: ↑секреции инсулина; ↓синтеза глюкагона; замедление опорожнения желудка; ↑ощущение сытости	Не вызывает гипогликемию при монотерапии; ↓веса; быстрое и эффективное снижение гликемии (постпрандиальное и натощак); ↓кардиоваскулярного риска	Часто – расстройства ЖКТ; умеренное учащение пульса; необходимость обучения пациента; необходимость коррекции дозы для предотвращения ПН; редко – острый панкреатит; очень высокая стоимость	Высокая – очень высокая
Длительного действия	Дулаглутид Экзенатид с пролонгированным высвобождением Лираглутид Семаглутид	Глюкозозависимое: ↑секреции инсулина; ↓синтеза глюкагона; замедление опорожнения желудка; ↑ощущение сытости	Не вызывает гипогликемию при монотерапии; ↓веса; быстрое и эффективное снижение гликемии (постпрандиальное и натощак); ↓кардиоваскулярного риска, ↓альбуминурии (в некоторых случаях)	Расстройства ЖКТ, холецистит; сильное учащение пульса; необходимость обучения пациента; необходимость коррекции дозы для предотвращения ПН; редко – острый панкреатит	Высокая – очень высокая
Другие инъекционные препараты					
Амилиномиметики	Прамлинтид	↓синтеза глюкагона; замедление опорожнения желудка; ↑ощущение сытости	↓постпрандиальной гликемии; ↓веса	Гипогликемия; необходимость частого приема препарата и обучения пациента; расстройства ЖКТ; очень высокая стоимость	Умеренная
Фиксированная доза комбинации АР ГПП-1 и базального инсулина (аналоги)	Лираглутид/деглудек Ликсисенатид/гларгин	Комбинированное действие компонентов	Повышенная гипогликемическая активность и снижение риска побочных эффектов комбинации по сравнению с каждым из компонентов	Меньшая потеря веса по сравнению с АР ГПП-1; очень высокая стоимость	Очень высокая
Препараты для снижения веса	Лоркасерин Налтрексон/бупропион Орлистат Фентермин	Снижение аппетита; уменьшение всасывания жиров (орлистат)	Средняя потеря веса – 3-9 кг по сравнению с плацебо	Быстрое развитие специфических побочных эффектов; 50% затрат обеспечивает 5% потерю веса; ограничение длительности приема; высокая стоимость	Умеренная

Примечания: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ПН – почечная недостаточность; ДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

ингибиторов НЗКГ-2 и АР ГПП-1 основаны на новых доказательствах того, что препараты этих групп улучшают сердечно-сосудистые исходы (в том числе снижают число госпитализаций по поводу СН), а также прогрессирование ХБП у пациентов с установленными кардиоваскулярными и почечными заболеваниями.

Всем пациентам с установленными атеросклеротическими ССЗ и/или ХБП, даже при достижении целевых уровней гликемии и АД после добавления ингибиторов НЗКГ-2 или АР ГПП-1, необходимо продолжать прием статинов, антитромботических и других препаратов, назначенных для лечения коморбидной патологии.

Гипогликемическая терапия для пациентов без ССЗ

Для пациентов без атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии и СН консенсус предлагает сосредоточиться на их индивидуальных потребностях и предпочтениях. Общий подход к выбору препарата, добавляемого к метформину, должен основываться на предпочтениях пациента и важных клинических характеристиках, включающих наличие других сопутствующих заболеваний и риска специфических побочных эффектов (особенно гипогликемии и набора веса), а также безопасности, переносимости и стоимости препарата. Подробные рекомендации содержатся в соответствующих разделах консенсусного отчета.

Монотерапия

Краеугольными камнями сахароснижающей терапии по-прежнему считаются модификация образа жизни и метформин. И хотя консенсусная группа дискутировала о роли метформина в качестве препарата первой линии фармакотерапии, в конечном итоге было решено оставить данную рекомендацию в силе ввиду доказанной безопасности и эффективности этого препарата, а также ввиду его низкой стоимости для пациентов.

Рекомендация

Для большинства пациентов с СД 2 типа исходным препаратом для снижения гликемии является метформин.

Эта рекомендация основана на обширном клиническом опыте применения препарата, а также на доказанных преимуществах относительно низкого риска развития гипогликемии и увеличения веса по сравнению с инсулином или производными СМ. В случае необходимости комбинированной терапии, при нормальной переносимости и отсутствии противопоказаний, применение метформина необходимо продолжать и в комбинации с другими препаратами, включая инсулин.

Комбинированная терапия

СД 2 типа у большинства пациентов является прогрессирующим заболеванием, что в целом объясняется устойчивым снижением секреторной способности β-клеток. Поэтому достижение целевых уровней гликемии монотерапией обычно ограничивается несколькими годами. Поскольку абсолютная эффективность большинства пероральных ССП редко превышает снижение уровня HbA_{1c} более чем на 1% от целевого, для пациентов с отклонением уровня HbA_{1c}≥1,5% от индивидуального целевого уровня комбинированную терапию можно рассматривать в качестве первоначальной. В таких случаях улучшить комплайенс пациентов к лечению могут комбинированные препараты с фиксированной дозой активного вещества. При этом, наряду с потенциальными преимуществами комбинированных препаратов, необходимо учитывать их возможные нежелательные эффекты, высокую стоимость и меньшую возможность коррекции дозы.

Рекомендация

Поэтапное введение дополнительного ССП более предпочтительно, чем первоначальная комбинированная терапия.

Выбор препарата, добавляемого к метформину, должен быть основан на предпочтениях и клинических характеристиках пациента. Наиболее важными клиническими характеристиками являются: наличие установленных атеросклеротическх ССЗ, СН, ХБП, увеличение веса, риск развития гипогликемии и других специфических побочных эффектов, стоимость препаратов.

Характеристики ССП, доступных пациентам с СД 2 типа в США и Европе, представлены в таблице.

Пероральные ССН: метформин. Метформин доступен в виде лекарственных форм с немедленным высвобождением (прием 2 раза в день), а также в виде пролонгированных форм для приема 1 раз в сутки. Все лекарственные формы имеют одинаковую эффективность. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг в США и 3000 мг в ЕС, хотя дозы более 2000 мг обычно хуже переносятся и менее эффективны. Гастроинтестинальные симптомы имеют обратимый дозозависимый эффект. Также следует учитывать почечную функцию у пациентов: метформин не назначают при СКФ≤30 мл/ мин/1,73 м^2, а при СКФ 45 мл/мин/1,73 м^2 следует рассмотреть уменьшение дозы.

Сообщалось о редких случаях лактоацидоза, развивавшегося, как правило, у пациентов с тяжелым СД 2 типа или с острой почечной недостаточностью. У пациентов с анемией и нейропатией рекомендуется периодический мониторинг витамина B_{12} в сыворотке крови с соответствующей медикаментозной коррекцией в случае его дефицита. Метформин остается препаратом первой линии ввиду своей высокой эффективности в достижении целевых уровней HbA_{1c}, хорошего профиля безопасности и доступной стоимости для пациентов с СД 2 типа.

Продолжение на стр. 22.

Менеджмент гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсусный отчет ADA/EASD – 2018

Продолжение. Начало на стр. 18.

Ингибиторы НЗКГ-2. Применение препаратов этой группы способствует уменьшению веса и снижению артериального давления и при монотерапии или в комбинации с метформином не повышает риск гипогликемии. Эмпаглифлозин и канаглифлозин улучшают сердечно-сосудистую и почечную функцию у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и/или установленными атеросклеротическими ССЗ.

Ингибиторы НЗКГ-2 ассоциируются с повышенным риском повреждения почек, обезвоживания и ортостатической гипотензии, поэтому следует с осторожностью использовать их в комбинации с диуретиками и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II. Применение канаглифлозина ассоциируется также с риском переломов и ампутаций, хотя пока не ясно, характерно ли это для всего класса препаратов. Случаи кетоацидоза при использовании ингибиторов НЗКГ-2 отмечались редко и не были подтверждены в исследованиях с большим количеством участников.

Ингибиторы ДПП-4. Препараты этой группы проявляют умеренную эффективность в снижении уровня глюкозы крови, хорошо переносятся, нейтральны по отношению к весу и минимальный риск гипогликемии при использовании в качестве монотерапии. Однако при добавлении препаратов СМ риск гипогликемии возрастает на 50% по сравнению с терапией только препаратами СМ.

Для каждого ингибитора ДПП-4 рекомендованную дозу следует корректировать в зависимости от сохранности почечной функции пациента. Исключением является линаглиптин, который минимально подвергается почечной экскреции.

Тиазолидиндионы. ТЗД (пиоглитазон и розиглитазон) эффективно снижают уровень гликемии, повышая чувствительность рецепторов к инсулину. При назначении этих препаратов следует учитывать особенности, связанные с задержкой жидкости, увеличением веса и риском развития застойной СН у пациентов с ССЗ. Снижение дозы ТЗД не вызывает отеков и увеличения веса, однако данное предположение нуждается в дополнительных исследованиях.

Препараты СМ. Снижают гликемию путем специфической стимуляции секреции инсулина β-клетками. Преимуществами данной группы препаратов являются высокая эффективность и доступность для пациентов. Недостатками считаются необходимость титрования дозы у пациентов с СД 2 типа и ХБП, риск гипогликемии и увеличения веса, а также недостаточность данных по сердечно-сосудистой безопасности, хотя результаты последних систематических обзоров применения препаратов СМ не показали увеличения смертности от всех причин по сравнению с другими методами сахароснижающей терапии. Для снижения риска гипогликемии необходимо проводить обучение пациентов (особенно пожилых или с ХБП), а также титровать или использовать более низкие дозы препаратов. В силу своей эффективности по отношению к гликемии и безопасности препараты СМ представляются разумным выбором, особенно в ситуациях, когда стоимость имеет решающее значение.

Инъекционные ССП: агонисты рецепторов ГПП-1. Препараты данной группы доступны в инъекциях для подкожного введения. Структуры молекул представителей группы влияют на продолжительность действия, а форма и дозировка препаратов – на эффективность снижения гликемии, веса, а также на развитие побочных эффектов. Если пациенту требуется инъекционный препарат, в зависимости от клинической ситуации, АР ГПП-1 могут быть предпочтительнее инсулина.

Инсулинотерапия

Основным преимуществом инсулинотерапии является дозозависимое снижение гликемии в широких пределах до почти любого целевого уровня. Недостатки (помимо гипогликемии) включают увеличение веса, потребность в инъекциях и частом титровании дозы, постоянный мониторинг гликемии. Также эффективность применения инсулина сильно зависит от его надлежащего использования, что требует обучения пациентов специальным навыкам, коррекции дозы в зависимости от диеты, веса и физической активности. Сроки и способ введения инсулина (включая дозу) оказывают большее влияние на возможное развитие неблагоприятных эффектов, чем структурные различия его аналогов. В случае необходимости применения инсулина предпочтительнее его базальные аналоги. В соответствующих разделах консенсусного отчета содержатся подробные алгоритмы интенсификации терапии с применением инсулина.

Основные характеристики ССП других классов приведены в таблице. Метглиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, колесевелам, бромкриптин с быстрым высвобождением, прамлинтид в США обычно не используются, а некоторые из этих препаратов не лицензированы в Европе. Новых данных об этих препаратах в последние годы не появилось.

Соответствующие разделы отчета включают в себя новую информацию о хронической болезни почек, немедикаментозных методах управления гипергликемией, рекомендации по модификации образа жизни и снижению веса, метаболической хирургии, а также по обучению пациентов. Подробно рассмотрена стоимость медикаментов с обоснованием и подтверждением необходимости назначения препаратов СМ, ТЗД или тех инсулинов, которые пациент может себе позволить.

Материалы консенсусного отчета ADA/EASD – 2018 по управлению гипергликемией у взрослых представлены на ресурсе https://doi.org/10.2337/dci18-0033.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer, G. MacQuillan, G. Garas, J. Chin, Yi Huang, L.A. Adams

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов неалкогольной жировой болезни печени с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов

Продолжение. Начало на стр. 16.

проанализированными неинвазивными тестами. В то время как точность Hepascore для прогнозирования цирроза и декомпенсации функции печени у пациентов с СД была ниже по сравнению с таковой у пациентов без него, статистические данные у пациентов с СД дали прекрасные результаты. Низкие показатели Hepascore у пациентов с СД в дальнейшем были ассоциированы с предельно низкой общей частотой декомпенсации функции печени и развития ГЦК (0,5 и 0% соответственно), поэтому Hepascore целесообразно использовать для прогноза исходов заболеваний печени у этой категории больных.

Другая находка заключается в том, что не было обнаружено значительного различия в точности определения декомпенсации функции печени с помощью NFS у больных с/без СД. Примечательно, что для расчета индекса NFS используется наличие СД или нарушенной толерантности к глюкозе. Поэтому лишь немногие пациенты с СД имеют NFS ниже «безопасного» уровня и только 13 из 153 (9%) пациентов с СД в исследовании имели показатель ниже -1,455. Таким образом, использование NFS для исключения будущих событий у больных с СД ограничено.

Низкая эффективность неинвазивных методик при СД может быть отчасти связана с недостаточной информативностью показателей АСТ и АЛТ, которые используются для подсчета APRI, FIB-4 и NFS. S.A. Harrison и соавт. ранее продемонстрировали, что вероятность возникновения развитого фиброза печени при соотношении AST/ALT >0,8 резко снижается именно на фоне СД. На животных моделях также было показано, что при гипергликемии могут наблюдаться видимые колебания аминотрансфераз в виде повышения цитозольного АСТ, что объясняется усилением глюконеогенеза в печени. Стоит подчеркнуть, что СД наименьшим образом влиял на показатели Hepascore, в алгоритме которого не учитываются уровни АСТ и АЛТ.

Еще одним важным результатом исследования стало то, что каждый неинвазивный метод диагностики фиброза был более точным для прогнозирования декомпенсации функции печени, чем общей выживаемости, что подтверждает их специфичность в плане исходов заболеваний печени и подчеркивает отсутствие влияния на их результаты других сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистой патологии.

APRI – наиболее простой неинвазивный тест, требующий для получения результата только показателей АСТ и количества тромбоцитов. Он имел и самую низкую точность в прогнозировании декомпенсации функции печени. Этот результат подтверждается другими ранее выполненными исследованиями, демонстрирующими, что точность APRI значительно ниже, чем у методов, предусматривающих более сложные алгоритмы, таких как FIB-4, NFS, Hepascore и FibrometerV2G. Он также имеет более низкую точность для прогнозирования фиброза по сравнению с другими более сложными методами. Таким образом, APRI не должен быть предпочтительным среди других неинвазивных методов диагностики фиброза печени, основанных на определении сывороточных показателей у пациентов с НАЖБП.

Альтернативным неинвазивным методом оценки фиброза печени, который позволяет прогнозировать результаты у пациентов с НАЖБП, является эластография. В одном из исследований, включивших 360 пациентов, было продемонстрировано, что Fibroscan был более точным, чем сывороточные индексы Hepascore или FibrometerV2G, для прогнозирования фиброза, но не смерти вследствие развития печеночных осложнений. Ограничением эластографии является невозможность проведения сканирования при ожирении или его неинформативность, а также ограниченная доступность метода. Использование неинвазивных панелей, основанных на анализе сывороточных маркеров, изучаемых в данном исследовании, – доступный и недорогой прогностический инструмент, который может легко применяться на практике.

Проведенная работа показала, что наличие СД значительно влияет на диагностическую и прогностическую ценность широко используемых неинвазивных тестов для диагностики фиброза при НАЖБП, тогда как у пациентов без СД показатели этих методов являются достаточно точными. У пациентов с СД NFS, APRI и FIB-4 не продемонстрировали надежности в плане исключения риска будущих негативных исходов.

Таким образом, пациенты с НАЖБП, страдающие СД, должны быть отнесены в группу риска с повышенной вероятностью возникновения цирроза, ГЦК и смерти вследствие осложнений заболеваний печени. Стандартные неинвазивные методы диагностики фиброза, основанные на анализе показателей сыворотки крови, менее точны для диагностики цирроза печени, прогнозирования ГЦК и декомпенсации функции печени у пациентов с НАЖБП и сопутствующим СД, поскольку они достоверно исключают цирроз и риск будущей декомпенсации печени у пациентов с НАЖБП без СД. Поэтому для оценки фиброза у пациентов с НАЖБП и СД актуальным вопросом является разработка новых прогностических моделей.

Адаптированный перевод с англ.
Татьяны Радионовой

Воздействие дисгликемии на вегетативную функцию организма

Сахарный диабет (СД) связан с рядом сопутствующих заболеваний. Высокую распространенность при СД как 1, так и 2 типа имеет диабетическая автономная нейропатия (ДАН) с нарушением вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы (ССС). В данной публикации рассматривается взаимодействие между дисгликемией и вегетативной дисфункцией, обобщаются методы оценки нарушений вегетативной регуляции ССС и варианты лечения сердечно-сосудистой (кардиальной) автономной нейропатии (КАН).

Винченца Спаллоне
профессор, кафедра эндокринологии
Университета Рим Тор Вергата (г. Рим, Италия)

ДАН и КАН – одни из наиболее серьезных и распространенных осложнений СД как 1, так и 2 типа, вызывающие значительное увеличение смертности среди пациентов (Trotta D. et al., 2004; Vinik A.I. et al., 2011). Действующие руководства гласят, что оба эти состояния являются частью диабетической нейропатии, которая определяется как «нарушение вегетативной нервной системы, развивающееся при СД или метаболических изменениях на стадии предиабета – после исключения всех иных причин» (Tesfaye S. et al., 2010). Американская диабетическая ассоциация (ADA) различает генерализованную симметричную и асимметричную (фокальную и мультифокальную) нейропатию (Boulton A.J. et al., 2005). ДАН относится к первой группе, при этом различают субклинический (диагностируют только с помощью инструментального обследования) и клинический (сопровождается симптомами или клиническими признаками) варианты симметричной нейропатии.

Субклинический вариант ДАН выявляют при диагностике СД 2 типа и в течение 2 лет после начала СД 1 типа, в то время как сами симптомы и клинические признаки у пациента могут не проявляться долгие годы (Verrotti A. et al., 2014).

Известно, что нарушения периферической вегетативной нервной регуляции могут влиять на любой автономно иннервируемый орган или систему. Соответственно, при ДАН могут наблюдаться различные расстройства: сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, урогенитальные и судомоторные. При этом КАН, как клинически наиболее значимая форма ДАН, определяется как нарушение автономной вегетативной регуляции ССС при СД после исключения всех других причин (Tesfaye S. et al., 2010).

Длительная устойчивая гипергликемия и возникающие метаболические расстройства повреждают вегетативные нервные волокна сердца и сосудов, влияя на регуляцию сердечного ритма, частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс, сократимость миокарда и тонус сосудов. Такие нарушения вегетативной регуляции могут вызывать опасные осложнения: тяжелую гипогликемию, нарушения сердечного ритма, «немую» ишемию миокарда или внезапную кардиоваскулярную смерть (Tesfaye S. et al., 2010; Yun J.S. et al., 2014).

Для КАН характерно снижение парасимпатического тонуса с относительным повышением симпатической активности, которая обычно диагностируется с помощью вегетативных рефлекторных функциональных тестов.

Таблица 1. **Варианты скрининга КАН**

Тест	Методология
Изменение ЧСС при глубоком дыхании (6 за 1 мин) (E/I ratio-модификация)	Соотношение E/I получается путем расчета отношения максимального интервала R-R при выдохе к минимальному интервалу R-R на вдохе. Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС ≤10 ударов свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции сердца
Тест 30:15	Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма и минимальным его значением к 30-му удару. Величина отношения 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием КАН
Проба Вальсальвы	Величина отношения максимального R-R интервала в первые 20 с после выполнения пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается при дыхании в мундштук, соединенный с манометром) в норме ЧСС повышается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении вегетативной регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется
Ортостатическая проба (тест Шелонга)	Пациент спокойно лежит на спине 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент быстро встает, АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение систолического АД ≥30 мм рт. ст. считается патологическим
Проба с изометрической нагрузкой (повышение диастолического АД в ответ на устойчивое мышечное сокращение)	При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается повышение диастолического АД; повышение данного показателя ≤10 мм рт. ст. является признаком нарушения симпатической иннервации
Измерение вариабельности сердечного ритма (ВСР)	Измерение стандартного отклонения среднего от нормальных R-R интервалов или среднеквадратичного значения разности между последовательными интервалами R-R
Спектральный (частотный) анализ ВСР	Измерение высоко- и низкочастотных составляющих ВСР путем спектрального анализа колебаний интервала R-R
Барорефлекторная чувствительность (БРЧ)	Индуцированное изменение АД и подсчет ЧСС в ответ на фармакологическую (фенилэфрин, нитроглицерин или нитропруссид натрия) и нефармакологическую (проба Вальсальвы, спектральный, частотный метод) стимуляцию барорецепторов
Сцинтиграфия	Количественная оценка симпатической регуляции сердца с помощью томографии с использованием специальных гамма-камер (применяется только с целью исследований)
Мышечная активность симпатического нерва (MSNA)	Метод микронейрографии отображает симпатические вазоконстрикторные сигналы, поступающие в сосудистую сеть скелетных мышц.
Артериальная жесткость	Измерение пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД) в качестве непрямого маркера нарушений автономной вегетативной регуляции
Определение плотности интраэпидермальных нервных волокон в биоптатах кожи (IENF)	Количественное морфологическое определение интраэпидермальных немиелинизированных С-волокон в биоптатах кожи. Метод является золотым стандартом в диагностике повреждений тонких немиелинизированных волокон
Конфокальная микроскопия роговицы	Неинвазивная визуализация структуры тонких немиелинизированных нервных волокон роговицы. Нарушение иннервации роговицы служит биомаркером КАН

Эпидемиология

Распространенность ДАН варьируется от 1,6 до 90%. Исследования, изучавшие эпидемиологию КАН, также показывают широкий диапазон: 17-66% у пациентов с СД 1 типа и 31-73% – при СД 2 типа (Fisheret V.L. et al., 2017). Основные причины такого спектра результатов связывают с трудностью диагностики вследствие изменчивости симптомов, с различиями в методике определения распространенности и отсутствием единых диагностических тестов. Дополнительными факторами, влияющими на эпидемиологические показатели, также могут служить продолжительность заболевания, тип СД, недостаточный гликемический контроль, возраст, пол, вес.

Торонтский консенсус по диабетической нейропатии различает 4 стадии КАН: вероятная (ранняя), определенная (подтвержденная), симптоматическая и тяжелая (прогрессирующая). Раннюю КАН можно заподозрить при наличии хотя бы одного аномального кардиоваскулярного рефлекторного теста; для подтвержденной КАН требуется по крайней мере два аномальных вегетативных функциональных теста, основанных на вариабельности сердечного ритма. Наличие ортостатической гипотензии (ОГ) в дополнение к нарушениям сердечного ритма идентифицируют как тяжелую КАН (Spallone V. et al., 2011).

Распространенность вероятной и подтвержденной КАН у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа составляет 15,3 и 1,8% соответственно (Zoppini G. et al., 2015). В двух мультицентровых рандомизированных исследованиях было установлено, что распространенность подтвержденной КАН при обоих типах СД варьируется от 1 до 6,282% (Ziegler D. et al., 1993; Valensi P. et al., 2003). А более длительные исследования показали ежегодный рост случаев КАН: на 2% при СД 1 типа и около 6% при СД 2 типа (Vinik A.I. et al., 2003; Pop-Busui R. et al., 2009). И хотя установлено, что дисбаланс вегетативной регуляции возникает уже на ранней стадии СД, данных о распространенности автономной нейропатии на стадии предиабета крайне мало (Vinik A.I. et al., 2016).

Симптомы и клинические признаки

При ДАН наблюдается широкий спектр клинических проявлений, включая гастропарез, запор, эректильную, судомоторную, нейрососудистую дисфункции или гипогликемическую вегетативную недостаточность. Для КАН характерны снижение толерантности к физическим нагрузкам, тахикардия в состоянии покоя, ортостатическое головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния. Важным клиническим признаком КАН также является сердечная недостаточность; у пациентов с гипогликемией, сердечной недостаточностью и высокой частотой пульса риск смерти существенно повышен (Bellmann B. et al., 2014; DePace N.L. et al., 2014).

Продолжение на стр. 24.

Воздействие дисгликемии на вегетативную функцию организма

Продолжение. Начало на стр. 23.

Заподозрить КАН можно при наличии тахикардии в состоянии покоя (ЧСС ≥100/мин), ортостатической гипотонии (ОГ) (снижение систолического артериального давления (АД) ≥20 мм рт. ст. в ответ на изменение положения тела) без соответствующей реакции со стороны сердца (учащение ритма). Дополнительными признаками могут служить удлинение интервала QT и нарушение суточного ритма АД. Тахикардия не является специфическим признаком КАН, поскольку также может быть присуща другим вегетативным расстройствам, заболеваниям сердца, ожирению, анемии. Вместе с тем тахикардия имеет определенную прогностическую ценность как в общей, так и в диабетической популяции. В исследовании ADVANCE более выраженная тахикардия покоя у пациентов с СД 2 типа ассоциировалась с повышенным риском смертности от всех причин и кардиоваскулярной смертности (Hillis G.S. et al., 2012). Более поздним осложнением КАН является ОГ, развивающаяся в результате повреждения эфферентных симпатических вазомоторных волокон, особенно в сосудах внутренних органов (Vinik A.I. et al., 2003). ОГ определяется по снижению АД (≥20 мм рт. ст. для систолического и ≥10 мм рт. ст. для диастолического) в течение 30 мин после вставания пациента из положения лежа.

Клинические тесты для определения вегетативных нарушений

Для диагностики КАН в настоящее время применяются стандартные кардиоваскулярные автономные рефлекторные тесты (КАРТ) и другие методы исследования, отображенные в таблице 1.

КАРТ

Согласно рекомендациям Торонтского консенсуса, для подтверждения КАН требуется наличие не менее чем двух положительных тестов. В качестве базовых из классической «батареи» Ewing рекомендованы следующие тесты: соотношение E/I, соотношение 30:15, проба Вальсальвы и тест Шелонга (Ewing D.J. et al., 1980). Оценку ортостатической пробы следует постоянно проводить у пациентов с СД, особенно после 50 лет, даже при отсутствии симптомов (Mansia G. et al., 2007).

Спектральный анализ

Современная технология проведения спектрального анализа позволяет выявлять КАН до появления отклонений в кардиоваскулярных тестах и более точно оценивать вегетативную сердечно-сосудистую функцию (Razanskaite-Virbickiene D. et al., 2017; Bernardi L. et al., 2011). Данный метод основан на использовании математического алгоритма для превращения сигнала ВСР в низкочастотные (НЧ) и высокочастотные (ВЧ) компоненты, соотношение которых оценивается как индекс симпато-парасимпатического баланса.

Барорефлекторная чувствительность

Чувствительность барорефлекса определяется изменением ЧСС в ответ на индуцированную модуляцию АД. Повышение АД вызывает рефлекторную ваготонию и снижение симпатической активности, что приводит к сокращению ЧСС и уменьшению сердечного выброса, а также к повышению периферического сопротивления сосудов; при снижении АД происходят противоположные процессы. У пациентов с СД чувствительность барорефлекса ограничена сердечно-сосудистой ваготонией, тогда как микронейрография позволяет исследовать симпатическую часть барорефлекса (Bernardi L. et al., 2011). БРЧ можно также исследовать с помощью фармакологических методов; золотым стандартом оценки барорефлекса в данном случае считается проба с болюсной инъекцией адреналина.

Другие тесты

Сцинтиграфия является весьма специфическим и дорогостоящим тестом, позволяющим осуществить количественную оценку симпатической кардиоваскулярной регуляции посредством томографии с использованием специальных гамма-камер (Stevenset M.J. et al., 2001). Поэтому данный тест применяется в основном с исследовательской целью, а не в условиях рутиной клинической практики. Для диагностики и мониторинга КАН были предложены некоторые другие тесты: микронейрография, измерение артериальной жесткости и частотно-специфического микроциркуляторного кровотока кожи, определение плотности нервных волокон в интраэпидермальных биоптатах кожи и конфокальная микроскопия роговицы. При этом все диагностические подходы к рутинной оценке КАН нуждаются в дополнительном изучении и стандартизации.

КАН как фактор риска кардиоваскулярной смерти

КАН является маркером риска сердечно-сосудистой заболеваемости и кардиоваскулярнй смертности. Данный факт был доказан в нескольких исследованиях. Так, в 5-летнем проспективном когортном исследовании M. Veglio et al. (2000) было показано, что у пациентов с СД 1 типа и КАН-ассоциированным удлинением интервала QT наблюдалось значительное повышение риска смерти: отношение шансов в среднем составило 24,6 (95% ДИ; 6,5-92,9). В длительном исследовании J. Gerritsen et al. (2001) пациенты с СД и вегетативной дисфункцией имели по крайней мере удвоение риска смерти в течение 9 лет. Метаанализ 15 проспективных исследований, проведенных в период с 1966 по 2000 год (n=2900) с участием больных СД 1 и 2 типов (n=2900) показал достоверное возрастание относительного риска смертности в среднем на 3,65 (95% ДИ; 2,66-4,47) в течение от 1 года до 16 лет при установлении диагноза КАН (Maser R.E. et al., 2003).

Аналогичным образом в своем исследовании S.G. Wheeler и соавт. (2002) предполагают, что снижение ВСР во время глубокого дыхания является независимым фактором риска снижения продолжительности жизни. Дальнейшие исследования обеспечили еще большую поддержку прогностической ценности КАН относительно риска смерти (Ziegler D. et al., 2015).

В своем обзоре I. Oakley et al. (2011) показали, что пациенты с СД и подтвержденной КАН также подвержены более высокому риску интраоперационной сердечно-сосудистой нестабильности и внезапной кардиоваскулярной смерти. КАН изменяет гемодинамический ответ на интубацию трахеи во время общей анестезии, что приводит к интраоперационной гипотензии.

Воздействие дисгликемии на вегетативную (автономную) регуляцию

Гипер-, а также гипогликемия могут быть как фактором риска развития вегетативной дисфункции, так и ее результатом. В отношении гипергликемии было показано, что наличие КАН оказывает неблагоприятное влияние на постпрандиальный гликемический контроль у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа (Dejgaardet T.F. et al., 2014). Что касается гипогликемии, то ночные гипогликемические эпизоды связаны с ухудшением показателей ВСР и удлинением интервала QT по сравнению с периодами нормогликемии; данные признаки наблюдаются у пациентов с СД 1 типа и ранней КАН (Gill G.V. et al., 2009).

Интенсивный гликемический контроль снижает прогрессирование диабетических осложнений, но в то же время приводит к повышенному риску развития гипогликемии. Даже единичный эпизод гипогликемии может привести к срыву вегетативной регуляции в ответ на последующие эпизоды (Matsutani D. et al., 2017; Cha S.A. et al., 2016).

Учащение тяжелых гипогликемических эпизодов коррелирует с увеличением числа положительных тестов при диагностике КАН. Более того, у пациентов с выраженной вегетативной дисфункцией наблюдается более высокая вариабельность уровня гликированного гемоглобина – HbA_{1c} (Ahn Y.B. et al., 2013; Jun J.E. et al., 2015). В свою очередь, вариабельность HbA_{1c} коррелирует с тяжестью КАН.

Таблица 2. **Обзор стратегий лечения, оцениваемых в клинических испытаниях**

Препарат (класс, группа)	Механизм действия	Дополнительная информация
Альфа-липоевая кислота (антиоксидант)	Антигипоксическое действие	Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота в мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировала способность замедлять и останавливать прогрессирование КАН при раннем выявлении
Витамин Е	Нейтрализует свободные радикалы, уменьшает окислительный стресс и клеточный апоптоз	Витамин Е улучшает соотношение симпатического и парасимпатического тонуса при СД 2 типа
С-пептид	Может вызывать активность Na+/K+-АТФазы, увеличивать эндоневральный кровоток и стимулировать нейротрофические факторы	Терапия С-пептидом может улучшить функцию почек, уменьшая экскрецию альбумина в моче и снижаю вегетативную и сенсорную дисфункцию при СД 1 типа
Витамин D	Может стимулировать функцию β-клеток, уменьшает инсулинорезистентность и системное воспаление.	Дефицит витамина D связан с изменением R-R при глубоком дыхании или ВСР
Бенфотиамин (БФТ)	Жирорастворимое производное тиамина: действует за счет уменьшения оксидативного стресса и увеличения активности транскетолазы, блокируя тем самым патологические пути метаболизма глюкозы	Исследования показывают положительные эффекты БФТ при лечении КАН, а также увеличение устойчивости кардиомиоцитов к повреждениям при СД
Антагонисты АТ1-рецептора/ блокаторы рецепторов ангиотензина II (антигипертензивные препараты)	Модулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), блокируя активацию АТ1-рецепторов, предотвращая связывание ангиотензина II	Блокаторы рецепторов ангиотензина II улучшают КАРТ у пациентов с СД 1 и 2 типов. Комбинация с ингибиторами АПФ предпочтительней монотерапии
Ингибиторы АПФ (антигипертензивные препараты)	Уменьшение тонуса сосудов и ОКЦ способствует снижению АД и потребности сердца в кислороде	Ингибиторы АПФ показали значительное улучшение показателей ВСР у пациентов с КАН
Спиронолактон (антагонист альдостерона)	Антагонист действия альдостерона на рецепторы минералокортикоидов	Спиронолактон в сочетании с диуретиками у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), по-видимому, нормализует вегетативную регуляцию
Кардиоселективные β-блокаторы	Нормализация парасимпатической регуляции, снижение симпатикотонии	Нормализация парасимпатического тонуса (также при СД 1 типа) и снижение утренней симпатикотонии
Мидодрин (селективный периферический α1-адренергический агонист)	Периферическая артерио-венозная вазоконстрикция	Нежелательные эффекты включают повышение АД в положении лежа, кожный зуд, астению, брадикардию, диспепсию, расстройства мочеиспускания
9-α-фторгидрокортизон (синтетический минералокортикоид)	Действует посредством ретенции натрия и увеличения объема плазмы	Возможные побочные эффекты включают повышение АД в положении лежа, гипокалиемию, застойную СН и периферические отеки.
Соматостатин и аналоги (октреотид)	Ингибирует выделение вазоактивных пептидов из желудочно-кишечного тракта, что приводит к увеличению АД	Уменьшение ортостатического головокружения и усталости и снижение гипотензии: постуральной, постпрандиальной и индуцированной физической нагрузкой

Таким образом, КАН ассоциируется с нарушением симпато-адренергического ответа на гипогликемию (Lee S.P. et al., 2005) с более высокой частотой эпизодов тяжелой гипогликемии и повышенным кардиоваскулярным риском. Однако и гипогликемия сама по себе может влиять на сердечно-сосудистый вегетативный контроль (Adler G.K. et al., 2009). Вопрос о том, является ли дисгликемия следствием/фактором риска развития КАН или просто маркером тяжести данного осложнения, пока остается открытым.

Профилактика и лечение

Положительное влияние на некоторые показатели сердечно-сосудистой вегетативной функции (улучшение БРЧ и ВСР) оказывают диетогенная потеря веса и бариатрическая хирургия у пациентов с предиабетом, СД 2 типа и ожирением (Casellini C.M. et al., 2016). Аэробные упражнения, прекращение курения в сочетании с фармакологическим контролем АД, нарушений липидного обмена и гипергликемии снижают кардиоваскулярный риск примерно на 50% по сравнению с традиционным лечением СД 2 типа.

Гликемический контроль

Наиболее эффективным методом предотвращения или замедления прогрессирования КАН при СД 1 типа является интенсивный контроль гликемии (Vinik A.I. et al., 2003; Fleischer J. et al., 2012). Стойкие положительные эффекты раннего интенсивного контроля гликемии, по-видимому, связаны с влиянием на феномен «метаболической памяти», которая реализуется посредством ряда механизмов (гликемическая изменчивость, оксидативный стресс, неферментативное гликирование белков, хроническое воспаление и изменения в эпигеноме). Длительное воздействие этих механизмов формирует условия для развития тяжелых диабетических осложнений (Testa R. et al., 2017; Hirsch I.B., 2015; Ceriello A. et al., 2013). При СД 2 типа интенсивный гликемический контроль оказался менее эффективным; исследования ACCORD (2008), ADVANCE (2008), VADT (2009) показали, что риск смертности от всех причин не уменьшается при интенсивном контроле гликемии.

Фармакотерапия

На сегодняшний день имеются лишь ограниченные данные по фармакотерапии КАН, нацеленной на конкретные патогенетические механизмы развития этого осложнения у пациентов с СД (Dimitropoulos G. et al., 2013). На сегодняшний день изучается ряд фармакологических вариантов лечения КАН, однако их использование ограничено отсутствием сравнительных исследований эффективности и клинического опыта применения. Обзор некоторых стратегий лечения КАН представлен в таблице 2.

Четырехмесячное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование DEKAN (Ziegler D. et al., 1997) показало благоприятное влияние альфа-липоевой кислоты на ВСР у пациентов с СД 2 типа. Витамин Е и С-пептид также продемонстрировали улучшение показателей ВСР при СД 1 типа (Spallone V. et al., 2011).

Предварительные данные указывают на связь между дефицитом витамина D и параметрами КАРТ или ВСР при СД 2 типа (98, 99%), но данных об эффективности профилактики КАН витамином D пока не обнаружено (Jung C.H. et al., 2015; Maser R.E. et al., 2015).

Согласно результатам исследований на животных, использование тиамина при СД 1 типа может предотвратить или, по крайней мере, замедлить прогрессирование КАН, а также улучшить стойкость миокардиоцитов к повреждениям, связанным с метаболическими нарушениями при СД (Koltai M.Z. et al., 1998; Kohda Y. et al., 2008). Кроме того, экспериментальное исследование у пациентов с СД 2 типа показало, что введение бенфотиамина уменьшало хроническое воспаление и стимулировало парасимпатическую активность, что могло бы иметь клиническое значение для предотвращения развития и прогрессирования КАН (Serhiyenko V.A. et al., 2017).

У пациентов с СН (в основном без СД) β-блокаторы (бисопролол) или добавление спиролактона к эналаприлу, фуросемиду и дигоксину продемонстрировали положительное влияние на вегетативную функцию, проявляющуюся в улучшении парасимпатической регуляции и спектральном анализе ВСР (Pousset F. et al., 1996; Korkmaz M.E. et al., 2000). Более того, у пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией метопролол вызывал значительное улучшение частотных показателей ВСР (Ebbehoj E. et al., 2002).

В других исследованиях применение ингибиторов АПФ показало улучшение вегетативной регуляции у пациентов с СД (Kontopoulos A.G. et al., 1997) и в случаях госпитализации и смертности пациентов с застойной СН (Garg R. et al., 1995). Комбинированное лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II и ингибиторами АПФ, судя по всему, превосходит монотерапию (Hamroff G. et al., 1999).

В случае симптоматической ОГ следует уменьшить дозу или отменить препараты, которые могут провоцировать это состояние: сосудорасширяющие средства, диуретики, фенотиазины и трициклические антидепрессанты. Кроме того, необходимо использовать нефармакологические подходы: уменьшить потребление соли, применять соответствующие физические упражнения, избегать перегревания и переедания (особенно пищей, богатой углеводами), ношения тесной одежды (Gibbons C.H. et al., 2017).

Потенциальные риски тех или иных препаратов следует сопоставлять с их возможными преимуществами, в том числе с балансом между достижением целевых уровней АД и предотвращением выраженной гипертензии в положении лежа. К сожалению, несмотря на различные доступные варианты терапии, постуральная гипотензия также остается трудноразрешимой проблемой для многих пациентов.

ДАН и особенно КАН являются серьезными осложнениями у пациентов с СД и характеризуются высокой распространенностью при обоих типах СД. Как следствие, резко возрастает риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Диагностика вегетативной дисфункции основана на ряде автономных рефлекторных тестов, рекомендованных Торонтским консенсусом. Между вегетативной дисфункцией и нестабильным гликемическим контролем существует тесная взаимосвязь; гипер- и особенно гипогликемия являются одновременно факторами риска и результатом нарушения вегетативной функции.

Учитывая патогенетические механизмы развития вегетативной дисфункции, основная роль в профилактике и лечении ДАН/КАН при СД 1 типа отводится гликемическому контролю. В менеджменте СД 2 типа применяется многофакторный подход, в том числе модификация образа жизни пациента наряду с фармакотерапией.

V. Spallone et al., Diabetes Stoffw Herz, 2018.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

М.Н. Кочуева, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины,
Г.И. Кочуев, к. мед. н., доцент кафедры общей практики - семейной медицины, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Клинический потенциал глимепирида в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

М.Н. Кочуева

Г.И. Кочуев

Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В рейтинге распространенности хронических неинфекционных заболеваний в большинстве стран мира он прочно удерживает лидирующие позиции, уступая первенство только артериальной гипертензии (АГ). Эксперты Международной диабетической федерации (IDF) прогнозируют дальнейшее увеличение количества больных СД, которое к 2035 году может превысить полмиллиарда, а к 2045 году составить 629 млн человек [1]. СД характеризуется хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина, его действия или их сочетания. По этиопатогенетическому принципу СД разделяют на два основных типа – СД 1 и 2 типов. В основе развития СД 1 типа лежит поражение β-клеток поджелудочной железы и их абсолютная неспособность к синтезу инсулина. К основным механизмам развития СД 2 типа относят неадекватную секрецию инсулина при сохраненной жизнеспособности β-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность (ИР) – нарушение чувствительности инсулиновых рецепторов периферических тканей к собственному инсулину.

Этиологию СД нельзя считать изученной в полной мере. Оба типа СД имеют полигенный характер наследования, но «виновником» заболевания пока не признан ни один из изучаемых генов. При СД 1 типа генетическая предрасположенность ассоциирована с патологией иммунной системы, приводящей к развитию аутоиммунного воспаления и гибели β-клеток. Генетические дефекты, ответственные за развитие СД 2 типа, отражаются как на свойствах рецепторных комплексов, активности переносчиков глюкозы в клетки и сигнальных процессах метаболизма глюкозы, так и на процессах запрограммированной репликации и апоптоза β-клеток. Поэтому генетически обусловленная ИР сочетается со снижением синтеза инсулина ввиду наличия генетически детерминированной недостаточности островкового аппарата поджелудочной железы.

Количество больных СД различных типов прогрессивно увеличивается, что связано с потенцированием генетической предрасположенности средовыми факторами: для СД 1 типа таковыми являются факторы, губительно воздействующие на эндокринный аппарат поджелудочной железы, – вирусы (в частности, энтеровирусы, вирусы краснухи, Коксаки В, эпидпаротита), нитраты, тяжелые металлы, а также вещества, к которым снижена толерантность у детей раннего возраста (глютен, коровье молоко, ненасыщенные жиры), и другие, для СД 2 типа – гиподинамия и ожирение.

СД 2 типа не имеет ярко выраженного клинического дебюта и может диагностироваться поздно – в стадии сосудистых осложнений, которые являются следствием поражения сосудов разного калибра, то есть макро- и микроангиопатий. К макроангиопатиям относятся инфаркты, инсульты, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, к микроангиопатиям – ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, тотальное поражение микрососудов всех органов и систем. Формирование макрососудистых осложнений начинается достаточно рано, на стадии предиабета, тогда как собственно СД 2 типа долгое время протекает латентно, поэтому нередко впервые его выявляют при клиническом обследовании пациентов острых кардиологических и неврологических отделений [2]. Итак, ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа считают ИР, нарушение секреции инсулина, повышение продукции печенью глюкозы, а также наследственную предрасположенность и особенности образа жизни и питания, способствующие ожирению [3].

Роль наследственного фактора в развитии СД 2 типа не вызывает сомнения. Многолетние исследования показали, что у моно-зиготных близнецов конкордантность для СД 2 типа приближается к 100%. Гиподинамия и нарушения в питании приводят к развитию ожирения, усугубляя тем самым генетически детерминированную ИР и способствуя реализации генетических дефектов, которые непосредственно ответственны за развитие СД 2 типа [3]. ИР – это общий механизм развития и прогрессирования компонентов метаболического синдрома – АГ, СД 2 типа и ожирения [3]. Ожирение, особенно висцеральное (центральное, андроидное, абдоминальное), играет важную роль как в патогенезе ИР и связанных с ней метаболических расстройств, так и в возникновении СД 2 типа. Это обусловлено особенностями висцеральных адипоцитов, которые характеризуются сниженной чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов. В связи с этим в висцеральной жировой ткани активизируется процесс липолиза, что, в свою очередь, приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальную циркуляцию, а затем – в системный кровоток. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что, с одной стороны, способствует системной гиперинсулинемии, а с другой – усугубляет ИР гепатоцитов и подавляет ингибирующий эффект гормона на печеночный глюконеогенез и гликогенолиз. Последнее обстоятельство обусловливает повышенную продукцию глюкозы печенью. Высокая концентрация СЖК в периферическом кровотоке усугубляет ИР скелетных мышц и препятствует утилизации глюкозы миоцитами, что приводит к гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Так формируется замкнутый круг: увеличение концентрации СЖК ведет к еще большей ИР на уровне жировой, мышечной и печеночной ткани, гиперинсулинемии, активации липолиза и еще большему нарастанию концентрации СЖК. Гиподинамия также усугубляет имеющуюся ИР, поскольку транслокация транспортеров глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) в мышечной ткани в состоянии покоя резко снижена [3].

ИР, обычно имеющая место при СД 2 типа, представляет собой состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. В настоящее время ИР в большей степени связывают с нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне, в частности со значительным снижением мембранной концентрации специфических ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1 [3]. По современным представлениям СД 2 типа манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β-клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера ИР [4].

Гипергликемия и гиперинсулинемия – причина сосудистой эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе поражения органов-мишеней (сердца, сосудов, почек, головного мозга, печени), от состояния которых зависит прогноз заболевания [5, 6]. Патофизиология диабетических ангиопатий заключается в повреждении эндотелия, что сопровождается адгезией тромбоцитов к структурам сосудистой стенки. Высвобождающиеся при этом медиаторы воспаления способствуют сужению сосудов и увеличению их проницаемости. Гипергликемия вызывает дисфункцию эндотелия, снижение синтеза вазодилататоров при одновременном повышении выброса вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что способствует развитию поздних осложнений СД [7]. Гипергликемия способствует гликозилированию белков, оксидативному стрессу, развитию атеросклероза, нарушению метаболизма фосфоинозитида, ведущих к нарушению клеточных функций. При этом важную роль играют нарушения гемостаза и микроциркуляции. Поэтому оптимальное лечение СД 2 типа включает терапию гипергликемии и дисметаболического синдрома [7].

Сегодня СД 2 типа рассматривают как эквивалент клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). СД в 2-4 раза увеличивает риск развития ССЗ, а смертность при их сочетании возрастает в 4-5 раз. В структуре смертности больных СД основное место занимают инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает частоту смертности от микрососудистых осложнений и диабетической комы (1-4%) [8-13]. Большой интерес представляет зависимость степени сердечно-сосудистого риска от уровней гликемии натощак и после еды. Взаимосвязь между постпрандиальным уровнем глюкозы и кардиоваскулярной смертностью была изучена во многих исследованиях: Honolulu Heart Program (1987), Diabetes Intervention Study (1996), Whitehall, Paris and Helsinki Study (1998), The Rancho-Bernardo Study (1998), DECODE (1999), Pacific and Indian Ocean (1999), Funagata Diabetes Study (1999). Установлена линейная связь между сердечно-сосудистым риском и уровнем гликемии, при этом постпрандиальный уровень глюкозы имеет большее прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистого риска, нежели гликемия натощак. Сопоставляя влияние постпрандиальной гипергликемии как самостоятельного фактора риска на уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии (СС-патологии), исследователи пришли к выводу, что по своей значимости постпрандиальная гипергликемия сопоставима с такими общепризнанными факторами риска, как гипертриглицеридемия и АГ. Установлено, что даже развитие бессимптомной гипергликемии после приема пищи достоверно увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца. Это дало право некоторым исследователям утверждать, что кратковременные, но повторяющиеся эпизоды повышения уровня глюкозы крови после приема пищи являются более значимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии, чем гипергликемия натощак [14].

Лечение больных СД 2 типа включает комплекс мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни, гликемический контроль, контроль АД и липидного обмена. Комплексный подход к лечению больных СД 2 типа безусловно способствует позитивным результатам. За последние 10 лет увеличилась доля пациентов с диабетом, которые достигли рекомендуемого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это сопровождалось улучшением сердечно-сосудистых исходов и привело к существенному сокращению микрососудистых осложнений на конечной стадии. Тем не менее от 33 до 49% пациентов все еще не имеют целевых уровней гликемии, АД или ХС, и только у 14% больных отмечается достижение целевых уровней всех трех показателей [15-17]. Поэтому обоснованы предположения, что прогресс контроля сердечно-сосудистого риска может замедлиться. В связи с этим Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует проводить скрининг на диабет и предиабет у двух категорий лиц: 1) у лиц в возрасте старше 45 лет – если факторов риска нет, скрининг СД 2 типа необходимо проводить каждые 3 года; 2) у взрослых любого возраста с избытком веса (ИМТ>25 кг/м^2) или другими факторами риска (как минимум одним фактором риска – низкая физическая активность; наличие СД у родственников первой степени родства; гестационный СД у женщин или рождение ребенка с массой тела >4 кг; наличие АГ; гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия; синдром поликистозных яичников у женщин; HbA_{1c} ≥5,7%, повышенный уровень гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе при предыдущем тестировании; наличие ССЗ в анамнезе и др.) [18].

Критерии диагностики СД и предиабета представлены в таблице 1.

Основными инструментами лечения СД 2 типа являются коррекция образа жизни и медикаментозная терапия. Целевые уровни гликемии, АД, липидов: HbA_{1c} <7,0% (индивидуально), гликемия натощак 3,9-7,2 ммоль/л, постпрандиальная гликемия (ППГ) <10 ммоль/л, АД <140/90 мм рт. ст. для большинства больных и <130/80 мм рт. ст. при высоком сердечно-сосудистом риске, ЛПНП <2,6 ммоль/л или <1,8 ммоль/л (при СС-патологии и очень высоком риске кардиоваскулярных осложнений), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) >1,0 ммоль/л (мужчины) и >1,3 ммоль/л (женщины), общие триглицериды <1,7 ммоль/л [19, 21, 22].

Известно, что в основе развития СД 2 типа лежат ряд эндокринных дефектов: нарушение секреции инсулина, ИР жировой и мышечной тканей и ИР печени. Возможности коррекции этих нарушений определяют прогноз. Резистентность к инсулину может уменьшаться в результате снижения веса и/или под влиянием лекарственных средств, однако она редко восстанавливается до нормальной. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать ИР [22]. Уже в момент установления диагноза СД 2 типа функционирует лишь 50% β-клеток, и в дальнейшем секреция инсулина продолжает ежегодно снижаться на 5-6%. Таким образом, большинство пациентов с СД 2 типа уже на ранних этапах заболевания нуждаются в назначении им препаратов, влияющих на секрецию

Таблица 1. **Критерии диагностики СД и предиабета (ADA, 2018)**

Категория	HbA_{1c}	Гликемия натощак	Оральный глюкозотолерантный тест
Норма	N/A	<5,6 ммоль/л	<7,8 ммоль/л
Предиабет	5,7-6,4%	5,6-6,9 ммоль/л Нарушенная тощаковая гликемия	7,8-11,0 ммоль/л Нарушенная толерантность к глюкозе
Диабет	≥6,5 ммоль/л	≥7,0 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л

Таблица 2. **Рекомендации ADA, 2018**

1. Терапию метформином для профилактики СД 2 типа следует рассматривать:
- у пациентов с предиабетом,
- особенно у лиц с ИМТ 35 кг/м^2,
- у лиц в возрасте 60 лет,
- у женщин с предшествующим гестационным диабетом долгосрочное использование метформина может быть связано с биохимическим дефицитом витамина B_{12} [необходимо периодическое измерение уровня витамина B_{12}, особенно у лиц с анемией или периферической невропатией (B)]

2. Скрининг и лечение модифицируемых факторов риска ССЗ у пациентов с предиабетом (АГ, дислипидемия, курение и др.) (B)

инсулина. Эксперты ADA в 2018 году предложили алгоритм ведения пациентов с предиабетом и факторами риска СД (табл. 2).

Что касается СД 2 типа, то в большинстве случаев диагноз устанавливается не на самых ранних стадиях, и лечение требует комбинации бигуанида метформина, повышающего чувствительность тканей к инсулину, с другими сахароснижающими препаратами, способными одновременно и активировать синтез инсулина, среди которых производные сульфонилмочевины (СМ), меглитиниды, а также новые классы – инкретиномиметики и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Однако если в отношении препаратов СМ накоплен более чем 50-летний опыт применения, то долгосрочные эффекты и безопасность новых сахароснижающих средств требуют дальнейшего изучения.

История создания сахароснижающих средств представлена на рисунке.

Препараты СМ с успехом используются для лечения СД 2 типа в течение многих лет. Они оказывают влияние на два звена патогенеза заболевания, а именно увеличивают секрецию инсулина и повышают его утилизацию периферическими тканями (печени, мышечной и жировой тканью). В Европе высокая эффективность препаратов СМ в снижении уровня гликированного гемоглобина (на 1,5-2,0%) позволяет использовать этот класс препаратов в качестве монотерапии почти у 70% больных СД 2 типа.

В зависимости от фармакодинамических характеристик препараты СМ можно условно разделить на три поколения. Представителями первого поколения являются толбутамид, карбутамид, хлорпропамид и некоторые другие лекарственные средства, которые сегодня не используются в клинической практике. К препаратам второго поколения относятся глибенкламид, глипизид, гликлазид и гликвидон. Третье поколение представлено молекулой глимепирида. Очень актуальным является вопрос выбора конкретного лекарственного средства из этой группы препаратов. В этих случаях целесообразно обращать внимание на такие важные характеристики препарата, как его глюкозоснижающая активность, длительность действия, частота и выраженность гипогликемических состояний, безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела пациента.

В клинической практике при назначении глимепирида (Амарил®) следует помнить, что он обладает рядом уникальных и полезных свойств. Двойной механизм действия препарата – уменьшение ИР за счет улучшения транспорта глюкозы в клетку и мягкая стимуляция образования инсулина (минимальное соотношение между уровнем секреции инсулина и уровнем снижения гликемии) [23]. Как и традиционные препараты СМ, Амарил® стимулирует секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов (КАТФ-каналов) панкреатических β-клеток. Однако уже на этом, наиболее существенном, этапе действия проявляется отличие Амарила от других препаратов СМ.

В то время как другие препараты СМ связываются на клеточной мембране β-клетки с рецептором, молекулярная масса которого составляет 140 кДа, Амарил® связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа. Благодаря этому Амарил® в 2,5-3 раза быстрее связывается со своим рецептором по сравнению с другими препаратами СМ. Таким образом, Амарил® обладает быстрым началом действия.

Кроме того, препарат способен высвобождаться и диссоциировать с рецепторным аппаратом β-клетки в 8-9 раз быстрее, чем другие препараты СМ, что обусловливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, как следствие, более редкое развитие нежелательных эффектов и гипогликемических реакций по сравнению с другими похожими сахароснижающими препаратами [24]. Амарил® обеспечивает оптимальный контроль гликемии в течение суток при однократном утреннем приеме, при этом уровень инсулинемии значительно ниже, чем при использовании других производных СМ. К тому же однократный прием увеличивает приверженность к терапии. Интересным является тот факт, что Амарил® не вызывает прибавки массы тела и даже способствует ее снижению, тогда как увеличение массы тела и частые гипогликемии являются основными побочными эффектами у других препаратов СМ. Подобный эффект объясняется блокированием дифференциации адипоцитов, что делает Амарил® препаратом выбора у больных СД 2 типа, ассоциированным с ожирением [23].

Амарил® обладает экстрапанкреатическим эффектом, то есть он ограничивает утилизацию глюкозы путем перенесения ее молекул сквозь плазматическую мембрану посредством ГЛЮТ-4. Амарил® усиливает перемещение ГЛЮТ-4 от микросом низкой плотности к плазматической мембране инсулинорезистентных жировых и мышечных клеток. Также Амарил® усиливает утилизацию глюкозы периферическими тканями, повторяя эффект инсулина [25].

Другие внепанкреатические эффекты Амарила [26]:

Антиагрегантный:
- ингибирует агрегацию тромбоцитов более выраженно, чем гликлазид и глибенкламид;
- восстанавливает фибринолитическую активность сосудистого эндотелия.

Антихолестеринемический:
- уменьшает рост атеросклеротической бляшки;
- повышает уровень адипонектина.

Антиишемический:
- уменьшает частоту желудочковых экстрасистолий после перевода с гликлазида;
- не влияет на ишемическое прекондиционирование миокарда.

Эффективность, безопасность, плейотропность и доступная стоимость позволяют рассматривать препараты СМ в качестве основного варианта лечения СД при непереносимости метформина или дополнительной терапии к лечению метформином. Предпочтения отдаются глимепириду (Амарил®) и гликлазиду благодаря их способности снижать смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, исходы сочетания острого ИМ и инсульта, не влиять негативно на почки. Кроме того, они предпочтительны по сравнению с обычными препаратами СМ у пациентов с высоким риском развития гипогликемии, при ожирении, повышенном риске ССЗ или их наличии [27].

В Центральном Южном университете (Китай) изучали влияние глимепирида на метаболические параметры и сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа. Глимепирид быстро и стабильно улучшал гликемический контроль и метаболизм липопротеинов, значительно снижал резистентность к инсулину и усиливал фибринолитическую активность [28].

Амарил® – это препарат СМ, который может использоваться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипергликемическими агентами, включая инсулин. Это единственный препарат СМ, рекомендованный для использования одновременно с инсулином.

Амарил® эффективен в снижении уровней глюкозы в плазме крови натощак, ППГ и HbA_{1c} и является полезным, экономически эффективным вариантом лечения СД 2 типа.

Британское широкомасштабное проспективное исследование СД United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), которое осуществлялось в течение 30 лет, показало, что по сравнению с диетой пациенты на интенсивной терапии с помощью препаратов СМ имели значительно более сниженный относительный риск возникновения микрососудистых заболеваний (24%; p=0,001), ИМ (15%; p=0,01), смерти от диабета (17%; p=0,01) или от любой причины (13%; p=0,007) [29, 30].

В Японии наблюдается устойчивый рост числа пациентов с диабетом – наиболее часто используемыми в этой стране являются препараты СМ и пиоглитазон: метаанализ рандомизированных исследований показал, что пиоглитазон увеличивал риск сердечной недостаточности и побочных эффектов в виде увеличения веса, отеков и переломов. Было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности терапии первой линии с глимепиридом и пиоглитазоном у пациентов с СД 2 типа (n=191): в группе глимепирида на 3-м мес терапии было значительно ниже среднее значение HbA_{1c} (6,9±0,7% vs 7,3±1,0%; p=0,022) и достоверно большие снижения уровней общего ХС и его атерогенных фракций; в группе пиоглитазона на 6-м мес наблюдались значительные внутригрупповые увеличения массы тела и уровня натрийуретического пептида типа В (BNP) в крови. Оба эти антидиабетические средства хорошо переносились – единственными побочными эффектами, связанными с лечением, были отеки у четырех пациентов в группе пиоглитазона и запоры у одного пациента в группе глимепирида [31].

Японские ученые исследовали эффективность глимепирида в улучшении артериальной жесткости, оцененной сердечно-сосудистым индексом (CAVI), у пациентов с СД 2 типа. По сравнению с глибенкламидом глимепирид улучшал CAVI, снижал уровень оксидативного стресса и ИР [32].

Проведено сравнительное исследование влияния глимепирида и глибенкламида на ИР, адипоцитокины и развитие атеросклероза. В группе глимепирида по сравнению с группой глибенкламида:
- выраженно снизился индекс ИР HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance);
- увеличился уровень в крови адипонектина;
- значительно снизились уровни в плазме фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и С-реактивного белка;
- были значительно ниже скорость пульсовой волны и индекс аугментации, свидетельствующие о позитивном влиянии глимепирида на жесткость сосудистой стенки (ее снижение) [33].

В Университете Альберты (г. Эдмонтон, Канада) был выполнен систематический обзор и метаанализ исследований риска смертности среди больных СД 2 типа, получавших препараты СМ. Прием глимепирида был связан с более низким риском смертности от всех причин и вследствие ССЗ по сравнению с глибенкламидом [34].

В Кливлендском государственном университете (г. Кливленд, штат Огайо, США) изучался риск общей смертности у пациентов с СД 2 типа, получавших глипизид, глибенкламид или глимепирид в виде монотерапии. При этом была выявлена тенденция к снижению риска смерти в группе глимепирида [35].

Итак, Амарил®:
- **эффективный и быстродействующий гипогликемический препарат, снижающий постпрандиальную гипергликемию и гипергликемию натощак при однократном приеме с минимальным риском гипогликемических состояний;**
- **препарат выбора в лечении больных СД 2 типа в тех случаях, когда диетотерапия, физические нагрузки и прием бигуанидов не приводят к ожидаемому результату;**
- **эффективен у больных СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением;**
- **используется при отсутствии ответа на другие пероральные сахароснижающие препараты;**
- **рекомендуется применять у больных с СД 2 типа при интенсивных физических нагрузках;**
- **целесообразно назначать пациентам, имеющим в анамнезе сосудистые катастрофы (инфаркты, инсульты);**
- **имеет большой диапазон дозировок, что дает возможность индивидуально подбирать дозу для каждого пациента.**

Список литературы находится в редакции.

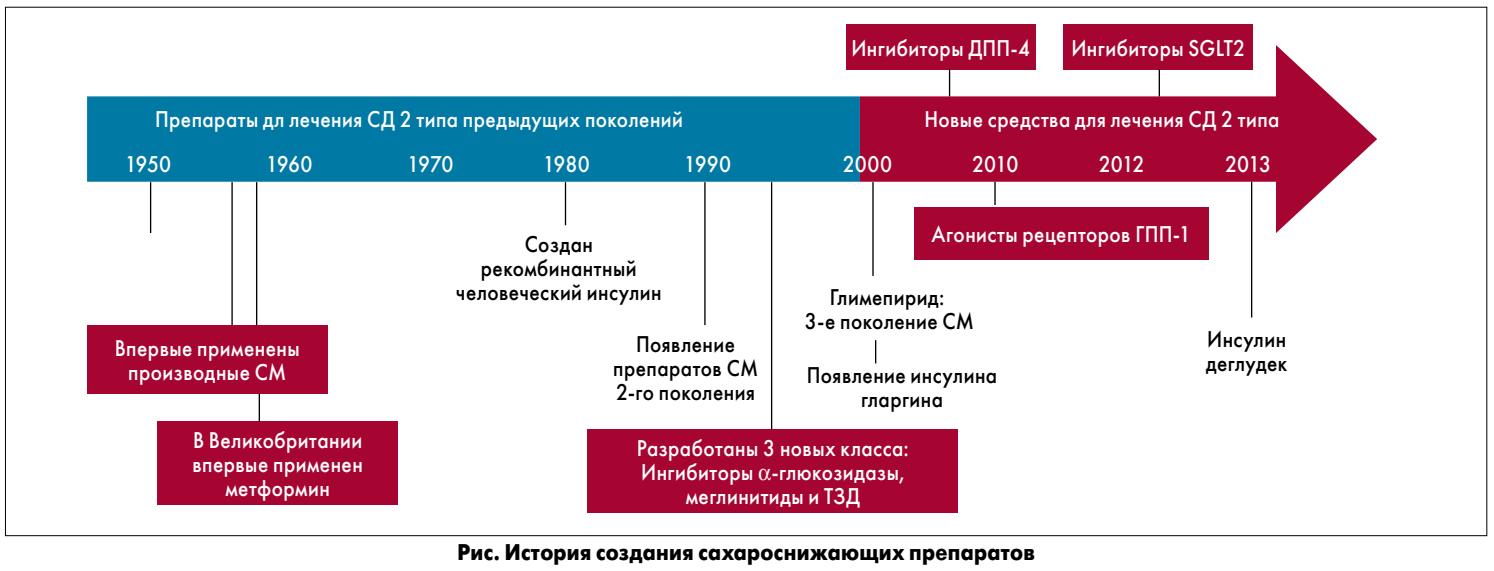


Рис. История создания сахароснижающих препаратов

obesityweek 2018
Nashville, Tennessee | November 11-15
ASMBS
OBESITY SOCIETY

Тиждень боротьби з ожирінням: акцент на баріатричні хірургічні втручання

Тиждень боротьби з ожирінням – це унікальна міжнародна подія, орієнтована на основні наукові, клінічні та хірургічні аспекти як профілактики, так і лікування ожиріння. У чергове цей захід проходив 11-15 листопада у Нашвіллі (штат Теннессі, США) й об'єднав всесвітньо відомих фахівців із боротьби з ожирінням, які ділилися новинами щодо інновацій та проривів у даній галузі. Цього року особливу увагу було приділено кардіальному компоненту ожиріння.

Баріатричні операції знижують ризик розвитку ішемічної хвороби серця

У пацієнтів, які перенесли баріатричну операцію, спостерігається зменшення ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Автори дослідження стверджують, що баріатричні операції сприяють зниженню ризику розвитку ІХС на 40% як у чоловіків, так і в жінок.

Дослідниками було проаналізовано дані 225 пацієнтів з ожирінням (середній вік – 51 рік, 67% обстежених становили жінки), які раніше не мали ІХС та перенесли баріатричну операцію з 2010 по 2016 рік (у 65% – лапароскопічна рукавна гастропластика, у 27% – шлункове шунтування, у 2% – ін.). Через 12 міс після оперативного втручання вага пацієнтів зменшилася на 27%, індекс маси тіла (ІМТ) – на 69%. Від діабету та артеріальної гіпертензії вилікувалися 40% пацієнтів. Також спостерігалося покращення рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

До операції пацієнти мали у 8 разів більший, ніж в ідеалі, ризик розвитку ІХС, розрахований на основі Фрамінгемської шкали ризику (8,87 проти 1,3). Через рік після операції у жінок ризик зменшився на 42% (з 6,45 до 3,74), а у чоловіків – на 39% (з 13,91 до 8,51).

Декілька попередніх досліджень вже показали позитивні ефекти баріатричних операцій на метаболічні процеси в організмі людини, однак лише у деяких з них вивчалися специфічні переваги щодо ризику розвитку ІХС. Дане дослідження є єдиним, яке специфічно стосується корисних ефектів шлункового шунтування та рукавної гастропластики на розвиток та перебіг ІХС. Воно показало, що баріатричне хірургічне втручання має значний беззаперечний позитивний вплив на відомі фактори розвитку ІХС уже через рік після операції.

Автори зазначили, що дане дослідження є ще одним підтвердженням того, що з лікуванням ожиріння одночасно лікуються хвороби серця та ціла низка інших патологічних станів. Згідно з наявними рекомендаціями, баріатричні хірургічні операції показані усім дорослим особам з ІМТ >40 та людям з ІМТ >35, якщо вони мають не менше двох інших факторів кардіоваскулярного ризику.

Тривале використання фентерміну для зниження маси тіла є безпечним та ефективним

Останні дані підтверджують ефективність та безпечність тривалого використання фентерміну (препарату для зниження ваги). Результати аналізу інформації про більш ніж 14 тис дорослих, які використовували фентермін, були представлені у рамках Тижня боротьби з ожирінням.

Фентермін – це препарат, який зменшує апетит. Його використання схвалено FDA ще у 1959 році. В інструкції зазначено, що препарат використовується для короткочасного (протягом декількох тижнів) прийому як компонент програми зміни способу життя, що спрямована на зниження маси тіла. Вважалося, що тривалий прийом препарату може призвести до розвитку кардіоваскулярних захворювань та викликати звикання.

Фентермін є найбільш широко використовуваним препаратом для зниження ваги у США, але на даний час препарат показаний лише для короткотривалого лікування. Проте такий підхід не узгоджується з визначенням ожиріння як хронічного захворювання.

У 2012 році було схвалено використання комбінованого препарату фентерміну/топірамату (Qsymia, Vivus), застосування якого протягом 2 років було визнано безпечним та ефективним. Зважаючи на цей факт, окреме використання компонентів цього лікарського засобу також може бути безпечним та ефективним. Слід зазначити, що не всі пацієнти мають можливість придбати брендовий комбінований препарат фентерміну/топірамату. Через це окремий дешевший препарат фентерміну є вкрай потрібним.

Згідно з отриманими даними, тривале використання фентерміну (протягом двох років) супроводжується більшим схудненням, ніж при короткочасному використанні препарату, при цьому частота розвитку кардіоваскулярних захворювань або смертності не збільшується.

Люїс із колегами використовували дані електронних записів з 8 систем медичних закладів, які брали участь у дослідженні. Дослідження проводилося з січня 2010 року по вересень 2015-го. У нього було включено 13 972 дорослих із ІМТ ≥27 кг/м^2 (середній ІМТ – 37,2 кг/м^2), яким уперше в житті було призначено фентермін. Серед пацієнтів 84% становили жінки, 45% з яких були білими. Середній вік жінок склав 43,5 року. Супутні захворювання виявлялися відносно рідко: 21% пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 12% – діабет, а 34% – палили. Вчені розділили учасників дослідження на п'ять груп залежно від режиму прийому фентерміну:

1) пацієнти приймали один курс препарату тривалістю до 3 міс (відповідно до інструкції, n=6764);

2) пацієнти приймали фентермін багато курсів, кожен з яких тривав менше 3 міс (n=2938);

3) пацієнти приймали препарат більше 3 міс, але менше року (n=1703);

4) пацієнти мали багато курсів лікування, принаймні один з яких становив від 3 до 12 міс (n=2423);

5) пацієнти приймали фентермін понад 12 міс (n=144).

Після аналізу отриманих даних втрата ваги через 6 міс була більшою у тих осіб, які приймали фентермін триваліше, при цьому вага у 1-й групі зменшилася на 2,7%, у 3-й – на 7,8% і в 5-й – на 6,9%.

Через 12 міс у 1-й групі дещо збільшилася вага тіла (–1,4%), а у групі, яка продовжувала тривалий прийом препарату, вага тіла залишалася на стабільному рівні.

Через 24 міс 1-ша група набрала майже всю втрачену вагу (–0,2%), в той час як 4 інші групи підтримували вищі рівні втрати ваги: –0,4%, –1,9%, –3,6% та –7,5% відповідно. Зважаючи на те що прийом фентерміну продовжували ті особи, у яких препарат добре працював із самого початку, проведений аналіз є справедливим лише для тих осіб, які добре реагували на препарат із початку дослідження.

Через 24 тижні контрольна група відновила майже половину втраченої маси тіла (–3,0%), при цьому група, яка продовжувала прийом препарату, втратила навіть ще більше, близько –10,7% маси тіла.

За 2 роки дослідження не було встановлено жодного ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань. Випадки інфаркту міокарда, інсульту, інших серцево-судинних захворювань були поодинокими й спостерігалися у 0,3% (n=41) з 13 972 учасників. Порівняно з групою короткотривалого прийому коефіцієнт ризику становив 0,72 для групи короткота середньотривалого прийому й 1,54 – для груп середньо- та довготривалого. Дослідники об'єднали дві останні групи, оскільки не було зареєстровано подій у групі тривалого прийому. Жодні відмінності між групами не були значущими.

Один із авторів дослідження резюмував, що фармацевтичні компанії не зацікавлені у проведенні адекватного дослідження старого генеричного препарату,

але цим питанням мають займатися державні органи, оскільки залишається велика прогалина у знаннях про даний препарат, у той час як населення дуже його потребує.

Метаболічна хірургія – ключ до зменшення ускладнень діабету

Згідно з даними метааналізів, метаболічні оперативні втручання (рукавна гастропластика та шлункове шунтування) в осіб з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу збільшують тривалість життя та зменшують частоту серцево-судинних подій порівняно з найкращою медикаментозною терапією. На сьогодні існували докази того, що виконання метаболічних операцій покращує глікемічний контроль, але не зменшує смертність або частоту розвитку кардіоваскулярних захворювань. Оскільки 50% пацієнтів з ЦД 2 типу помирають від серцево-судинних захворювань, отримані дані є надзвичайно важливими.

Проведений аналіз включав 19 досліджень (6 рандомізованих контрольованих, 10 ретроспективних когортних, 2 проспективних та 1 проспективне дослідження «випадок – контроль»), які порівнювали вплив метаболічних хірургічних втручань та медикаментозного лікування на виникнення макроваскулярних ускладнень і смертності в осіб із діабетом.

Дослідження включало понад 13 тис пацієнтів, яким було проведено метаболічні оперативні втручання, та понад 87 тис пацієнтів, які лікувалися консервативно. Порівняно з медикаментозною терапією оперативні втручання знижували ризик смерті від будь-якої причини на 66% незалежно від тривалості ЦД. Частота інфаркту міокарда та інсульту також була значно нижчою у групі метаболічної хірургії, хоча тривалість діабету зменшувала ефект метаболічної хірургії на частоту макросудинних ускладнень. В іншому метааналізі, опублікованому раніше цього ж року в Британському журналі хірургії (British Journal of Surgery, https://bit.ly/2zRVLi2), д-р Білтер із колегами повідомили, що баріатричні втручання значно знижують частоту мікросудинних ускладнень, у тому числі діабетичної нефропатії, нейропатії та ретинопатії у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням тяжкого ступеня.

Д-р Білтер зазначив, що метаболічна операція має розглядатися як найкраще лікування для осіб із ЦД 2 типу. Незважаючи на те що оперативне втручання може лякати багатьох пацієнтів, його вплив на перебіг діабету, а особливо на розвиток довготривалих ефектів, значно перевищує користь від сучасної медикаментозної терапії. Крім того, дані операції є значно дешевшими та економічно вигідними. Витрати на оперативне лікування компенсуються протягом 3-5 років, а якщо розглядати використання нових протидіабетичних препаратів, які є дуже дорогими, то оперативне втручання є ще вигіднішим.

Позитивні ефекти хірургічного втручання залежать від типу ожиріння

Баріатрична хірургія може бути безцінною для людей з розладами харчування, тоді як особи зі значним ожирінням, яке виникло рано, можуть мати меншу втрату ваги після процедури, стверджують дослідження.

Використовуючи дані 2456 пацієнтів, Field із колегами визначили 4 підгрупи осіб залежно від того, як змінюється їхня вага через 3 роки після баріатричної операції: 1-й клас – пацієнти з діабетом та низьким рівнем холестерину ЛПВЩ, 2-й клас – пацієнти з діабетом та розладами харчової поведінки, 3-й клас – пацієнти з діабетом та зі змішаними ознаками, 4-й клас – пацієнти з діабетом та значним ожирінням, яке виникло рано.

Через 3 роки дослідження пацієнти 2-го та 3-го класів мали більш значну втрату ваги після оперативного втручання, ніж досліджувані з 1-го та 4-го класів.

Визначення субкласу пацієнта може допомогти підібрати оптимальну тактику лікування для кожного типу пацієнта. Так, необхідні додаткові дані для визначення оптимального лікування для кожного підтипу ожиріння, але поки ці дані не будуть доступні, рекомендовано детально розпитувати пацієнтів про харчову поведінку.

Доповідач зазначив, що у пацієнта потрібно дізнатися, як часто він продовжує їсти, коли вже відчуває себе неголодним, і як часто він розпочинає прийом їжі, коли не є голодним. Також важливим є вік початку ожиріння. Генетика, звісно, також відіграє певну роль,

адже деякі пацієнти добре реагують на проведену терапію, в той час як інші залишаються стійкими до лікування.

Більшість пацієнтів у дослідженні мали шлункове шунтування, в той час як кількість осіб після рукавної гастропластики була незначною. Через це дослідження не повністю відображає сучасні тенденції, оскільки на сьогодні частіше проводиться рукавна гастропластика. Тим не менше наявність 4 підтипів пацієнтів є важливим критерієм у клінічній практиці.

Результат операції залежить від підтипу пацієнтів

У дослідженні до 1-го класу належало 91, до 2-го – 1892, до 3-го – 1108 і до 4-го – 365 осіб. Близько двох третин пацієнтів 1-го та 4-го класів (діабет/низький холестерин ЛПВЩ та значне ожиріння, яке виникло рано) становили жінки, а в інших групах частка жінок була ще вищою. Близько 98% пацієнтів з 1-ї групи мали діабет, в той час як в інших групах це захворювання мали менше 40% учасників дослідження. Середній ІМТ був найвищим у 4-й групі (58,3 кг/м^2), проте в цій групі частота діабету була нижчою, ніж у 1-й (38,5 та 97,8% відповідно).

При початковій співбесіді велика частка осіб з 2-ї групи (порушення харчової поведінки) мала втрату контролю під час прийому їжі (60,8%), психогенне переїдання (36,6%), нічне переїдання (26,0%), часті прийоми їжі без відчуття голоду (92,4%) та продовження прийому їжі, коли вже відчуваєш себе ситим (73,9%). Така ж тенденція спостерігалася у 41,7, 19,8, 14,1, 37,0 та 31,7% пацієнтів 1-ї групи відповідно, але набагато рідше виявлялася у 2-й та 3-й групах. Пацієнти 2-ї та 3-ї груп мали більше користі від баріатричної операції, ніж пацієнти 1-ї та 4-ї груп. Чоловіки та жінки з розладами харчової поведінки (2-га група) зменшили масу тіла найбільше.

Отже, необхідні подальші дослідження для того, щоб з'ясувати, чи є більша втрата ваги у групах з розладами харчової поведінки відображенням меншої чутливості до зовнішніх сигналів, змін апетиту та інших змін харчової поведінки. Незважаючи на те що особи 1-ї групи (з діабетом та низьким холестерином ЛПВЩ) втрачали менше ваги, ніж пацієнти 2-ї та 3-ї груп, у цій групі зменшення ускладнень діабету також мало неабияку користь. Ґрунтуючись на цьому можна стверджувати, що баріатричні операції позитивно впливають на всіх пацієнтів, але різною мірою.

Field із колегами розробляють мобільний додаток, за допомогою якого планується визначення особливостей індивідуальної харчової поведінки в реальному часі. Вже наявна бета-версія додатка, яку планують надалі удосконалювати та тестувати.

Баріатричні хірургічні втручання знижують ризик розвитку смерті від серцевої недостатності

Згідно з результатами останніх досліджень, баріатричні хірургічні втручання можуть значно знижувати розвиток смертності від серцевої недостатності. Наявність баріатричного втручання має значний захисний ефект щодо виживання від проявів гострої серцевої недостатності. У лікарнях смертність під час госпіталізацій, які були пов'язані з серцевої недостатністю,

була майже у 2 рази меншою в осіб, які перенесли баріатричну операцію. Тривалість стаціонарного лікування у даних осіб також була меншою.

Протективні ефекти баріатричної операції щодо покращення виживання від серцевої недостатності та зменшення перебування у лікарні спостерігалися навіть у тих випадках, коли особи з первинною баріатричною операцією порівнювалися з нехірургічними пацієнтами з таким самим ІМТ, тобто ефекти виникали не лише за рахунок зниження ІМТ. Механізм перерахованих позитивних ефектів баріатричних хірургічних втручань залишається невідомим.

Модератор сесії Shanu Kothari у цьому контексті зауважив: «Я думаю, що ми просто дряпаємо поверхню нашого розуміння того, які можуть бути унікальні метаболічні переваги для серця після баріатричного оперативного втручання ще до того, як знизиться вага тіла. Це схоже на дію інкретинів при діабеті. Можливо, ми починаємо бачити те ж саме і стосовно серця».

Після баріатричної операції зменшується смертність від серцевої недостатності та скорочується термін перебування пацієнта у лікарні.

У дослідження було включено 2810 пацієнтів із серцевою недостатністю, які перенесли баріатричне хірургічне втручання. Кожен із цих пацієнтів, які мали первинне баріатричне хірургічне втручання, порівнювався з 5 іншими пацієнтами у двох нехірургічних групах: перша мала ІМТ ≥35 кг/м^2 на початку, а друга – при виникненні серцевої недостатності. Аналізувалися такі демографічні фактори, як вік, стать, раса та дохід населення, особливості системи здоров'я, такі як регіон та статус навчання, такі супутні захворювання, як хронічні захворювання легень, ниркова недостатність, наявність метастазів пухлин та індекс супутніх захворювань Еліксхаузера.

Загалом до дослідження було включено 33 720 пацієнтів. Стаціонарна смертність від усіх причин (головна кінцева точка) становила 0,96% у групі з первинною баріатричною операцією та 1,86% у контрольній групі. Тривалість перебування у стаціонарі (вторинна кінцева точка) була значно меншою в осіб після первинної баріатричної операції та становила 4,59 дня проти 5,75 дня для першої контрольної групи та 5,38 дня для другої контрольної групи ($p<0,001$ для обох).

Дослідження мало декілька обмежень. По-перше, воно було ретроспективним і не містило даних про тип баріатричного хірургічного втручання, а по-друге – не визначався час між баріатричною операцією та встановленням наявності серцевої недостатності. Оскільки це дослідження було обмежене вивченням пацієнтів, які вже мали серцеву недостатність, неможливо було оцінити ефект первинної баріатричної операції на профілактику даного захворювання.

Sh. Kothari зазначив: «Ми знаємо, що пацієнти із серцевою недостатністю мають вищий періопераційний ризик. Однак, незважаючи на те що ми йдемо на підвищений періопераційний ризик у таких пацієнтів, існує ціла низка потенційних переваг оперативних втручань, користь від яких виходить далеко за рамки традиційних показань до операції, адже ми ще отримуємо і зменшення проявів супутніх захворювань».

Шостий щорічний Тиждень боротьби з ожирінням, який проводився Американською спілкою метаболічної та баріатричної хірургії, зібрав величезну кількість слухачів з усього світу. Цікавою особливістю цього заходу є формат, що передбачає можливість комбінації клінічних досліджень, загальних, психологічних та епідеміологічних пошуків. Важливими також були міждисциплінарні сесії, в яких наголошувалося на необхідності комбінованого лікування тяжких хворих.

Підготував ***Валерій Палько***

Життя знову може стати солодким

24 г

Гліклада®

Гліклазид

Таблетки з модифікованим вивільненням, 60 мг

ВХОДИТЬ У ПРОГРАМУ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»

Доступна якість європейського гліклазиду!

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату Гліклада (Gliclada®)

Склад: *діюча речовина:* гліклазид; 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 60 мг гліклазиду; *допоміжні речовини:* гіпромелоза, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, двоопуклі. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоциклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β клітинами островків Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Гліклазид має також гемоваскулярні властивості. Метаболізм Гліклазид метаболізується переважно в печінці та виводиться із сечею, менше 1 % діючої речовини виводиться із сечею у незміненому вигляді. Активні метаболіти в плазмі крові відсутні. **Виведення.** Період напіввиведення гліклазиду становить 12–20 годин. У пацієнтів літнього віку не відзначається клінічно значущих змін фармакокінетики препарату. Разовий прийом препарату Гліклада, таблеток з модифікованим вивільненням, підтримує ефективну концентрацію гліклазиду в плазмі протягом 24 годин. **Клінічні характеристики. Показання.** Цукровий діабет II типу: зниження та контроль глюкози в крові у разі неможливості нормалізувати рівень глюкози лише дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату; інсулінзалежний цукровий діабет (I тип); діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (у такому разі рекомендується застосування інсуліну); лікування міконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Пероральне застосування призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися з 30 до 120 мг раз на добу під час сніданку. Рекомендується приймати таблетку цілою, не розжовуючи. У разі пропущення прийому таблетки наступного дня не слід збільшувати дозу. Як і при застосуванні будь-яких цукрознижувальних засобів, дозування потребує підбору залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, глікозильований гемоглобін HbAlc). **Побічні реакції.** На основі досвіду застосування гліклазиду та похідних сульфонілсечовини повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти. ***Гіпоглікемія.*** Нерегулярне харчування і особливо перекушування під час терапії препаратами сульфонілсечовини, в тому числі й препаратом Гліклада, можуть призвести до розвитку гіпоглікемії. Ймовірні симптоми гіпоглікемії: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, стомленість, порушення сну, відчуття тривоги, дратівливість, порушення концентрації уваги, порушення свідомості та уповільнення реакцій, депресія, порушення зору і мови, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, втрата самоконтролю, марення, судоми, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість, втрата свідомості і навіть розвиток коми з летальним наслідком. Крім того, можуть спостерігатися прояви розладу адренергічної системи: підвищена пітливість, липкість шкіри, відчуття тривоги, тахікардія, артеріальна гіпертензія, прискорене серцебиття, стенокардія та серцева аритмія. Зазвичай симптоми зникають після прийому вуглеводів (цукру). Проте штучні підсолоджувачі ефекту не дають. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини демонструє, що гіпоглікемія може виникати повторно, навіть якщо ефективних заходів було вжито одразу. Якщо епізоди гіпоглікемії мають тяжкий і тривалий характер, навіть якщо вона тимчасово контролюється прийомом цукру, необхідна негайна госпіталізація та проведення заходів невідкладної медичної допомоги. Більшість випадків гіпоглікемії спостерігається у пацієнтів із супутньою інсулінотерапією. ***Інші побічні ефекти.*** *З боку шлунково-кишкового тракту:* абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запори. Ці симптоми можна усунути або звести до мінімуму, якщо приймати гліклазид під час сніданку. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки з модифікованим вивільненням, по 15 таблеток у блістері, по 2, 4 або 6.

2018-0033858

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський препарат знаходиться в инструкції по використанню препарату.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua.

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

В.Л. Орленко, к. мед. н., **Е.В. Добровинская**, к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Сахароснижающие препараты в современной клинической практике: в фокусе гликлазид

В.Л. Орленко

Сегодня сахарный диабет (СД) признан неинфекционной пандемией XXI века. Это заболевание – одна из наиболее важных социально-медицинских проблем в большинстве стран. По обновленным данным Международной федерации диабета (IDF), во всем мире от СД страдает около 415 млн человек. Если существующие сегодня тенденции в распространенности диабета сохранятся, то к 2040 году около 642 млн человек (или 1 взрослый из 10) будут иметь диабет.

При этом у подавляющего количества больных (90%) диагностирован СД 2 типа, к тому же 50% больных диабетом даже не подозревают об этом [1]. Лечение СД традиционно является многовекторным и включает в себя как модификацию образа жизни (диету, физические нагрузки, снижение массы тела, коррекцию факторов риска), так и фармакологическую терапию: пероральные сахароснижающие препараты, инъекционные неинсулиновые препараты и инсулинотерапию [2].

Препараты сульфонилмочевины являются эффективными пероральными сахароснижающими агентами с длительной клинической историей использования. Хотя все они имеют одинаковый общий механизм действия, их фармакокинетические свойства зависят от таких факторов, как дозировка, скорость всасывания, продолжительность действия, путь элиминации, тканевая специфичность и аффинность связывания с β-клеточным рецептором поджелудочной железы. Как результат – это класс агентов с аналогичной эффективностью по снижению гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), но с хорошо документированными различиями с точки зрения воздействия на гипогликемию, сердечно-сосудистую и почечную безопасность.

Препараты сульфонилмочевины, такие как гликлазид пролонгированного действия, обладают свойствами, предъявляемыми сегодня к лекарственным средствам (ЛС) для лечения СД 2 типа, включая оптимальное снижение уровня глюкозы, эффективность действия при однократном пероральном приеме с минимальным количеством побочных эффектов и органопротекторными свойствами. Препараты сульфонилмочевины были первыми оральными ЛС, разработанными для лечения диабета 2 типа в начале 1950-х годов и имеющими длительную историю клинического использования. Возросшее с тех пор понимание патофизиологии диабета 2 типа привело к разработке новых классов ЛС с новыми механизмами действия, но препараты сульфонилмочевины и метформин остаются во всем мире наиболее широко назначаемыми антигипергликемическими агентами [3-5].

Безопасное достижение и поддержание адекватного гликемического контроля остается одной из главных целей и, одновременно, проблемой у многих больных диабетом 2 типа. Экономически выгодные, эффективные и безопасные методы лечения для снижения уровня глюкозы в крови сегодня необходимы и востребованы как никогда. Новые методы лечения СД обладают не только определенными преимуществами перед своими предшественниками, но и новыми нежелательными явлениями или ограничениями для использования; кроме того, они более затратные с учетом большого количества пациентов и хронического течения заболевания. С тех пор как появились первые препараты сульфонилмочевины, ЛС в этом классе прошли несколько этапов развития и имеют различные фармакологические свойства [6]. Современный подход к контролю диабета 2 типа обычно включает в себя индивидуализацию лечения и сосредоточен на достижении гликемического контроля при минимизации риска гипогликемии и осложнений диабета [7-8].

В журнале Diabetologia от 5 октября 2018 г. опубликовано руководство Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) по лечению СД 2 типа.

Указанный документ представляет собой обновленное руководство от 2015 года, и фокус в нем делается не на достижении индивидуальной гликемической цели, а на том, каким образом достичь эту индивидуализированную гликемическую цель с учетом факторов и предпочтений пациента, а также – широкого выбора видов лечения для гликемического контроля. Отныне рекомендуется прежде всего проводить оценку сердечно-сосудистого статуса пациента для определения подхода к терапии. Отдельные алгоритмы рекомендуют лечение для пациентов с атеросклеротической сердечно-сосудистой патологией и для больных с сердечной недостаточностью. Модификация образа жизни и метформин попрежнему остаются основой лечения. Общий подход: выбор препарата для добавления к метформину должен основываться на предпочтениях пациента и таких важных клинических характеристиках, как наличие установленной атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии, других сопутствующих заболеваний и риска специфических побочных эффектов препарата, особенно гипогликемии и прибавки в весе, а также безопасности, переносимости и стоимости препарата. Хотя в документе делается акцент на новые классы препаратов, в частности на агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера-2, препараты сульфонилмочевины длительного действия остаются в фокусе на всех этапах лечения больного СД 2 типа [9].

Ряд национальных и международных руководств предлагают более широкую дифференциацию в рамках класса препаратов сульфонилмочевины, основанную на различиях внутри этого класса. Указанные руководства склонны выделить гликлазид как имеющий, по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины, целый ряд преимуществ, например рекомендации Голландского колледжа врачей общей практики по лечению СД 2 типа (2013) [10], Королевского австралийского колледжа врачей общей практики и Австралийской диабетической ассоциации (2016) [11], Итальянского общества диабета (2017) [12] и Общества эндокринологии, обмена веществ и диабета в Южной Африке [13]. Гликлазид пролонгированного действия считается предпочтительным препаратом сульфонилмочевины у больных хронической болезнью почек (ХБП) в руководствах [14]. В руководящих принципах Канадской диабетической ассоциации от 2013 года гликлазид пролонгированного действия указан как препарат сульфонилмочевины с самой низкой частотой гипогликемии [15].

В последнее время в арсенале эндокринологов появился препарат Гликлада®, таблетки с модифицированным высвобождением (производства компании KPKA, д.д., Словения). Это генерик, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью, биоэквивалентный к оригинальному препарату.

Приведем результаты некоторых европейских исследований по Гликладе.

В неинтервенционном исследовании проверялись безопасность и эффективность гликлазида пролонгированного действия (препарат Gliclada®) у популяции пациентов с СД 2 типа в Словении [16]. Исследование было одобрено Национальным комитетом Словении по медицинской этике и Агентством по лекарственным средствам и медицинским изделиям Республики Словения.

Исследуемая популяция состояла из больных СД 2 типа в возрасте старше 18 лет, которым назначался препарат Гликлада® пролонгированного действия в дозах по 30; 60; 90 и 120 мг. Период наблюдения за каждым пациентом составил 3 мес при трех предусмотренных исследованием визитах: 1-й визит – при включении в исследование, 2-й – через месяц после начала лечения, 3-й – спустя 3 мес лечения. Во время 1-го визита каждого пациента оценивали в соответствии с критериями включения/исключения в исследование и назначали начальную дозу гликлазида, определенную на основе исходного уровня HbA_{1c} и оценки риска возможных побочных реакций. Во время 2-го и 3-го визитов проводили измерения уровня HbA_{1c}, уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии и регистрировали побочные эффекты. Оценкой эффективности терапии служило снижение уровня HbA_{1c} (целевой уровень составил ≤7%). Суточная доза Gliclada® составляла 30-120 мг.

В исследовании принимали участие 488 пациентов, 461 из них был включен в статистический анализ (27 пациентов не явились на 2-й и 3-й контрольные визиты). Средний возраст больных составил 63,7±10,9 года, 247 (53,4%) из них были мужчины, 214 (46,4%) – женщины. Средняя продолжительность заболеваемости пациентов диабетом составляла не более 5 лет.

В течение периода исследования наблюдалось статистически значимое ($p<0,0001$) уменьшение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии. Среднее уменьшение массы тела составило 1,3±3,5 кг (абсолютная разница), или 1,3±4,1% (относительная разница), среднее снижение ИМТ – 0,5±1,2 кг/ м^2 (абсолютная разница), или 1,4±4% (относительная разница); среднее уменьшение окружности талии составило 2,1±3,8 см (абсолютное уменьшение), или 1,9±3,3% (относительное уменьшение).

После 3 мес лечения наблюдалось статистически значимое ($p<0,0001$) снижение уровня HbA_{1c} и глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии. Среднее снижение уровня глюкозы натощак составило 2,9±3,0 ммоль/л (95% ДИ от -3,2 до -2,5) (абсолютная разница), или 25,2±18,9% (95% ДИ от -27,2 до -23,1%) (относительная разница); среднее снижение постпрандиального уровня глюкозы составило 3,6±3,9 ммоль/л (95% ДИ

Продолжение на стр. 34.

В.Л. Орленко, к. мед. н., **Е.В. Добровинская**, к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Сахароснижающие препараты в современной клинической практике: в фокусе гликлазид

Продолжение. Начало на стр. 33.

от -4,3 до -2,9) (абсолютная разница), или 24,9±23,1% (95% ДИ от -29,1 до -20,8%) (относительная разница); среднее снижение уровня HbA_{1c} составило 1,65±1,4 (95% ДИ от -1,8 до -1,5) (абсолютная разница), или 17,6±13,1% (95% ДИ от -19% до -16,2%) (относительная разница).

Целевой уровень HbA_{1c} составил ≤7%. HbA_{1c} использовался в качестве показателя эффективности лечения, который оценивался следующим образом:

- очень эффективный – целевой уровень ≤7%;
- эффективный – уровень HbA_{1c} снижен более чем на 1%, но целевой уровень не достигнут;
- неэффективный – уровень HbA_{1c} снижен менее чем на 1% или вообще не изменен, а целевой уровень не достигнут.

Результаты показали, что в конце исследования целевой уровень HbA_{1c} ≤7% или его снижение более чем на 1%, которые были заранее определены в качестве критерия очень эффективного и эффективного лечения, был достигнут у 80,2% больных, получавших гликлазид пролонгированного действия.

Переносимость терапии была хорошей, у 434 (94,1%) пациентов не наблюдалось побочных эффектов. Таковые были зарегистрированы у 27 (5,9%) участников исследования. Нежелательные явления, которые исследователи ассоциировали с применением гликлазида пролонгированного действия, наблюдались у 23 (5%) пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были желудочно-кишечные нарушения (1,5%), чувство усталости (1,3%) и головокружение (0,9%). В целом гипогликемические негативные реакции возникли лишь у 4 (0,9%) пациентов.

Все связанные с исследованием побочные эффекты были легкой и средней степени тяжести: у 13 (2,8%) и 10 (2,2%) пациентов соответственно. Ни у одного из участников исследования не возникло серьезных побочных реакций. После развития побочного эффекта 16 (3,5%) пациентов продолжили лечение и не нуждались в дополнительных ЛС, 3 (0,7%) пациентам понадобилось симптоматическое лечение, 4 (0,9%) пациента прекратили лечение, а 2 (0,4%) – нуждались в уменьшении дозы.

Таблица. **Показатели углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа до и после лечения препаратом Гликлада®, M±м**

Показатели	1-й визит (n=10)	3-й визит (n=10)
Гликемия натощак, ммоль/л	8,25±0,51	7,85±0,43
Постспрандиальная гликемия, ммоль/л.	8,91±0,52	8,29±0,34
НвА1с, %	8,48±0,28	7,51±0,14*
С-пептид	4,07±0,61	3,19±0,33
Инсулин	22,08±3,89	17,68±3,39
Индекс HOMA	8,24±1,46	6,51±1,56

*Примечание: * (p<0,05) – вероятность изменений после лечения.*

Сахарный диабет 2 типа – это хроническое заболевание, которое требует тщательного контроля и терапии. Лечение должно быть последовательным и индивидуализированным, предназначенным для обеспечения адекватного контроля уровня сахара в крови; кроме этого, следует учитывать риск развития гипогликемии, массу тела пациента и сопутствующие заболевания, а также стоимость лечения. Однако в рутинной клинической практике достижение целевого уровня сахара в крови все еще остается проблемой.

Исследуемая популяция состояла из пациентов с СД 2 типа – жителей Словении. Целевой уровень HbA_{1c} ≤7% или его снижение более чем на 1% (заранее определенные в качестве критериев очень эффективного и эффективного лечения) были достигнуты у 80,2% пациентов после лечения гликлазидом пролонгированного действия на протяжении 3 месяцев.

Метформин применялся как сопутствующий препарат у большей части пациентов, что соответствует рекомендациям исследования. Другими сопутствующими ЛС стали сердечно-сосудистые препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, статины, антиагрегантные средства, диуретики, бета-блокаторы), поскольку пациенты с диабетом 2 типа часто страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее применяемыми дозами гликлазида пролонгированного действия в конце исследования были дозы 30 мг и 60 мг.

После 12 мес лечения уровень HbA_{1c}, уровни глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии статистически значимо снизились (p<0,0001), что свидетельствует об эффективности терапии гликлазидом. Среднее снижение уровня HbA_{1c} составило 1,65±1,4 (95% ДИ от -1,8 до 1,5); среднее снижение уровня глюкозы натощак – 2,9±3,0 ммоль/л (95% ДИ от -3,2 до -2,5); среднее снижение постпрандиального уровня глюкозы составил 3,6±3,9 ммоль/л (95% ДИ от -4,3 до -2,9). Таким образом, результаты аналогичны таковым, полученным в других исследованиях с участием подобных популяций пациентов. Препараты сульфонилмочевины пролонгированного действия являются одними из наиболее эффективных средств контроля уровня глюкозы в крови [9].

В нашем исследовании эффективности препарата Гликлада® под наблюдением находилось 10 пациентов с СД 2 типа и уровнем HbA_{1c} >7,5% (6 женщин и 4 мужчины; средний возраст пациентов (от 38 лет до 71 года) составил 55,8±3,12 года). Пациенты имели стаж диабета от 6 мес до 20 лет. Все пациенты до начала исследования находились на стабильной дозе метформина и придерживались диеты согласно их уровню базального метаболизма. Наблюдение за больными длилось 3 месяца. Всем пациентам дважды проводили измерение показателей углеводного обмена, включая HbA_{1c} (перед исследованием и через 3 мес).

В дополнение к базовой терапии метформином был назначен препарат Гликлада® (таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг, производства компании KPKA, д.д., Словения).

Целью наблюдения было определение влияния препарата Гликлада® на уровень HbA_{1c} как показатель компенсации углеводного обмена. Определен целевой уровень HbA_{1c} – 7% (очень эффективный препарат), достаточный уровень HbA_{1c} – 7,5% (эффективный препарат).

Всем пациентам во время их 1-го визита был назначен препарат Гликлада® в дозе 60 мг (таблетки с модифицированным освобождением, содержащие 60 мг гликлазида). В таблице представлены результаты измерения показателей углеводного обмена до и по окончании наблюдения.

Обсуждение

По результатам наблюдения можно констатировать, что препарат Гликлада® в дозе 60 мг производства компании KPKA (Словения) положительно влияет на показатели углеводного обмена, особенно на показатель компенсации СД 2 типа – HbA_{1c} (за время исследования произошло статистически значимое уменьшение этого показателя). Препарат может быть рекомендован в дополнение к базисной терапии препаратами метформина. Гликлада® хорошо переносился участниками исследования (все пациенты принимали препарат до конца наблюдения). Побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной системы не наблюдалось. Не удалось добиться целевого уровня HbA_{1c} – возможно, из-за недостаточного периода наблюдения, однако средний уровень HbA_{1c} в сравнении с началом лечения снизился на 1%.

Таким образом, препараты сульфонилмочевины сохраняют свою актуальность в лечении СД 2 типа. Долгосрочная цель терапии СД 2 типа заключается в предотвращении развития осложнений болезни. Поэтому очень важен стабильный контроль гликемии с достижением ее целевых уровней показателей и минимизации развития.

Результаты вышеприведенных исследований позволяют сделать вывод, что препарат Гликлада® является эффективным гликлазидом пролонгированного действия, обладающим доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности. Кроме того, биоэквивалентность препарата Гликлада® к оригинальному препарату доказана в клинических исследованиях, при этом Гликлада® более доступный препарат и характеризуется оптимальным соотношением цена/качество. Все это позволяет рекомендовать препарат Гликлада® для лечения СД 2 типа.

Литература

1. Nam Han Cho. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015// Diabetes Voice. – 2016. – Vol. 61 (l). – P. 14-16.
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes. 2016 // Diabetes care. – 2016. – Vol. 39, supplement 1.
3. Lipska K.J., Yao X., Herrin J. et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006-2013. Diabetes Care. – 2017;40 (4):468-475.
4. Overbeek J.A., Heintjes E.M., Prieto-Alhambra D. et al. Type 2 diabetes mellitus treatment patterns across Europe: a population-based multi-database study. Clin Ther. – 2017;39(4):759-770.
5. Riddle M.C. Modern sulfonylureas: dangerous or wrongly accused? Diabetes Care. – 2017;40:629-631.
6. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. – 2018;41(Suppl 1):86-104.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. – 2015;38:140-149.
8. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 Executive Summary. Endocr Pract. – 2016;22(1):84-113.
9. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)//Diabetologia https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5
10. Rutten G., de Grauw W., Nijpels G. et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(10):512-525.
11. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes. A position statement of the Australian Diabetes Society. Australia: Australian Diabetes Society; 2016. [Online] [accessed 11 May 2017].
12. Associazione Medici Diabetologi (AMD), Societa` Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito; 2014. Available from: http://www.standarditaliani.it
13. SEMDSA Type 2 Diabetes Guidelines Expert Committee. SEMDSA 2017 Guidelines for the Management of Type 2 diabetes mellitus. JEMDSA 2017; 22(1) (Supplement 1):1-196.
14. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 20th List. March 2017, updated August 2017.
15. Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37: A3-A13.
16. Zakljucno porocilo. Neintervencijsko spremljanje ucinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljsanim sproscanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2016.

Гіперпаратиреоз: діагностика та особливості лікувальної тактики

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога», який відбувся 1-2 листопада в м. Одесі, – це більш ніж звичайна науково-практична конференція. Подія зібрала учасників різних спеціальностей – ендокринологів, неврологів та лікарів загальної практики, які слухали доповіді провідних фахівців, брали участь у практичних семінарах та опрацьовували кейсові завдання. Усі учасники отримали корисну інформацію, а також цінні практичні поради щодо діагностики та тактики лікування ендокринологічних хворих відповідно до сучасних принципів доказової медицини.

У рамках конференції **хірург-ендокринолог Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, кандидат медичних наук Юрій Миколайович Таращенко** представив доповідь «Гіперпаратиреоз. Діагностика та особливості лікувальної тактики», у якій висвітлив усі наявні варіанти перебігу даної патології, її епідеміологію, етіологію та патогенез. Доповідачем були охарактеризовані сучасні напрями діагностики та лікування гіперпаратиреозу, а також розглянуті цікаві клінічні випадки.

Гіперпаратиреоз – це захворювання, що виникає внаслідок підвищення секреції паратгормону паращитоподібними залозами (ПЩЗ). У нашій країні немає систематизованих епідеміологічних даних щодо захворюваності гіперпаратиреозом. Деякі автори приводять такі статистичні данні: 10-15 випадків на 100 тис. населення (200-300 випадків щорічно). Найчастіше гіперпаратиреоз зустрічається у віці від 30 до 60 років. Співвідношення чоловіків та жінок складає 1:3, причому в постменопаузі жінки хворіють у 5 разів частіше. У США та країнах Західної Європи середня захворюваність значно вища (100 випадків на 100 тис. населення), що пов'язано з регулярними скринінговими дослідженнями, спрямованими на визначення рівня кальцію в крові.

Гіперпаратиреоз буває первинний, вторинний та третинний. Первинний гіперпаратиреоз – це захворювання, зумовлене гіперпродукцією паратгормону ПЩЗ, яка не була спровокована гіпокальціємією. Може виникати як спорадичне або спадкове захворювання (як ізольована патологія або в складі спадкових синдромів). Спадковий гіперпаратиреоз може бути компонентом синдрому множинного ендокринного аденоматозу або неоплазії.

Клінічні форми первинного гіперпаратиреозу можуть мати ознаки солітарної або множинної аденоми, гіперплазії, раку ПЩЗ. Карцинома ПЩЗ – рідкісне, але агресивне захворювання, якому властива швидка інвазія в сусідні анатомічні структури. Початок захворювання важко діагностувати через відсутність специфічних розладів. Первинні симптоми гіперпаратиреозу характерні для багатьох інших нозологій: загальна слабкість, зниження працездатності, нудота, біль у животі, полідипсія, проліурія, адинамія, біль у м'язах та кістках, психічні розлади, погіршення пам'яті та артеріальна гіпертензія.

Надалі клінічна картина може бути маніфестна, малосимптомна або безсимптомна. Маніфестна форма має три основні різновиди: вісцеропатична (ниркова, серцево-судинна, шлунково-кишкова, нервово-психічна), кісткова та змішана. Ниркова форма гіперпаратиреозу зустрічається найчастіше. Їй властива сечокам'яна хвороба, схильна до частого рецидування. Після видалення каменів та курсу профілактики конкременти швидко утворюються знов, що є приводом запідозрити патологію ПЩЗ. Нефрокальциноз та хронічна ниркова недостатність також можуть бути проявами гіперпаратиреозу. Кісткова форма гіперпаратиреозу найбільш тяжка. Пацієнт скаржиться на біль у суглобах, кістках, їх припухлість та ущільнення, низькоенергетичні (спонтанні) переломи, качину ходу.

Зміни з боку серцево-судинної системи проявляються у вигляді артеріальної гіпертензії, порушення серцевого ритму, кальцинозу міокарда, коронарних судин та клапанів серця. Серед патологій шлунково-кишкового тракту зустрічається виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроезофагальний рефлюкс, закрепи. Жовчнокам'яна хвороба також є частим супутником гіперпаратиреозу. Неврологічна симптоматика проявляється у підвищеній дратівливості, психозах, плаксивості, погіршенні пам'яті та може заважати продуктивному контакту з лікарем.

Несвоєчасна діагностика патологій ПЩЗ призводить до появи тяжких ускладнень, які спричиняють ранню інвалідизацію працездатного населення та зумовлюють високу летальність. Лабораторна діагностики первинного гіперпаратиреозу спрямована на визначення гіперфункції ПЩЗ та гіперкальціємії за допомогою таких показників крові: паратгормону (18,5-88 пг/мл), загального (2,1-2,6 ммоль/л), іонізованого кальцію (1,09-1,35 ммоль/л), а також фосфору (0,9-1,65 ммоль/л).

Лабораторні методи дослідження потрібно поєднувати з ультразвуковим дослідженням (УЗД). Його основна перевага – це безпечність та доступність, а головний недолік становить невисока чутливість. Співпраця лікаря-діагноста з клініцистом вкрай важлива для правильного визначення діагнозу. Відхилення від норми в аналізах крові повинні наштовхнути лікаря-узиста на більш ретельний пошук аденоми. Якщо УЗД не дозволяє виявити аденому (а рівень кальцію та паратгормону в крові високий), рекомендується проводити комп'ютерну томографію (КТ) шиї та середостіння із внутрішньовенним контрастуванням або доповнювати дослідження паратиреосцинтіграфією. Даний метод заснований на високій метаболічній активності клітин аденоми, що дозволяє їм затримувати контрастну речовину довше, ніж щитоподібна залоза, яка її швидко виводить.

Лікування гіперпаратиреозу може бути консервативним та хірургічним. Медикаментозне лікування спрямоване на ліквідацію гіперкальціємії. Ефективної консервативної терапії не існує, вона дозволяє лише стабілізувати процес. Основні терапевтичні заходи такі: форсований діурез, гемодіаліз та перитонеальний гемодіаліз, прийом кальцитоніну/біфосфонатів, а також усунення гіпокаліємії. Високу ефективність лікування має тільки хірургічний метод.

Несвоєчасна терапія гіперпаратиреозу може призвести до гіперкальціємічного кризу, який супроводжується лабораторним підвищенням рівня загального кальцію в крові >3,5 ммоль/л і проявляється нудотою, блюванням, судомами та втратою свідомості. Смертельні випадки цього ускладнення сягають 60%. Перша допомога при кризі складається з форсованого діурезу – 4-6 л фізіологічних розчинів NaCl та глюкози на добу (співвідношення 3:1-4:1) у комбінації з фуросемідом у дозі 20-40 мг внутрішньовенно кожні 4 години. За потреби проводиться екстрене хірургічне втручання.

Якщо первинний гіперпаратиреоз не лікувати, він трансформується у вторинний, а потім у третинний. Вторинний гіперпаратиреоз – це компенсаторна гіперсекреція паратгормона ПЩЗ, яка виникає в результаті тривалої гіпокальціємії та гіперфосфатемії. Вторинна та третинна форми – це наслідки хронічної гіпокальціємії, зумовленої довготривалим патологічним станом: хронічною нирковою недостатністю, патологією шлунково-кишкового тракту або гіповітамінозом D.

Дифузна гіперплазія являє собою перші морфологічні зміни при хронічному гіперпаратиреозі, які можуть регресувати при своєчасних терапевтичних заходах (фосфатзнижуючі препарати, гіпофосфатна дієта, активна форма вітаміну D, кальциміметики). Визначення рівня фосфору, загального та іонізованого кальцію, лужної фосфатази та паратгормону – основні напрями лабораторної діагностики. При вторинному гіперпаратиреозі виявляється помірна гіпокальціємія або фізіологічний рівень загального кальцію. Показники паратгормону >800 пг/мл у поєднанні з кальцифілаксією, шкіряним зудом, екстракістковою кальцифікацією, руйнуванням кісток, тяжкою гіперкальціємією, анемією, дилатаційною кардіоміопатією є показаннями до субтотальної паратиреоїдектомії / паратиреоїдектомії з аутотрансплантацією тканини ПЩЗ.

Спонтанна зміна низького або нормального рівня кальцію на гіперкальціємію свідчить про трансформацію вторинного гіперпаратиреозу у третинний. Даний гіперпаратиреоз – це виникнення гіперкальціємії внаслідок автономної надмірної гіперсекреції паратгормону у хворих із вторинним гіперпаратиреозом. Основною причиною є неефективне лікування вторинного гіперпаратиреозу, яке призводить до тривалої стимуляції продукування паратгормону клітинами ПЩЗ та їх гіперплазії. Клінічно проявляється у вигляді деформацій в опорно-руховій системі, які призводять до інвалідизації пацієнта.

Третинний гіперпаратиреоз має дві ключові ланки патогенезу. Перша – це порушення екскреторної функції нирок, що призводить до неповноцінного синтезу кальцитріолу внаслідок гіперфосфатемії, яка спричиняє зниження адсорбції кальцію в кишечнику та гіперкальціємію. Друга патогенетична ланка зумовлена наявністю кальцій-чуттєвих рецепторів на поверхні ПЩЗ, щільність яких знижується при гіперпаратиреозі, що поступово призводить до пригнічення секреції паратгормону.

Лікування починають з консервативних засобів. Медикаментозна терапія має три напрями: нормалізацію рівня кальцитріолу, корекцію гіперфосфатемії та підвищення супресивної дії кальцію. Якщо призначення гіпофосфатної дієти, фосфатзнижуючих препаратів, активних форм кальцію та кальциміметиків не нормалізують рівень паратгормону до 100-200 пг/мл – показана тотальна або субтотальна паратиреоїдектомія.

Отже, питання гіперфункції ПЩЗ та її ранньої діагностики потребують детального вивчення не тільки лікарем-ендокринологом, а й спеціалістами суміжних спеціальностей. Труднощі у виявленні гіперпаратиреозу зумовлені широким поліморфізмом його клінічних варіантів та мультиорганним ураженням. Неефективність консервативного лікування – це пряме показання до проведення хірургічного втручання, яке більш ніж у 90% випадків проходить успішно.

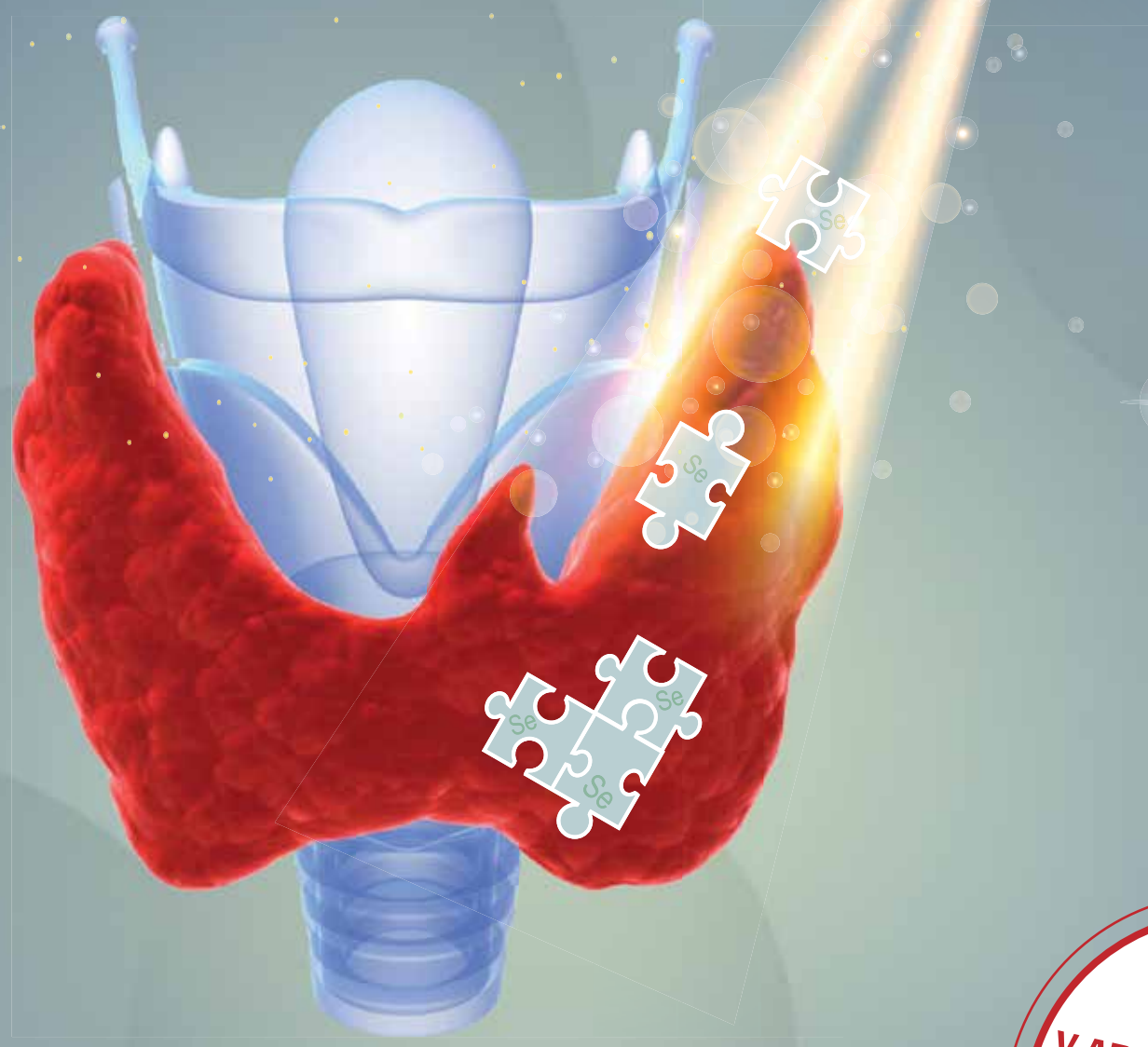
Підготувала ***Катерина Матченко***

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні
лікарський засіб, що містить селен
у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H2O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС A12C E02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Селен и состояние щитовидной железы: акцент на результаты исследований

Селен, открытый более 200 лет назад шведским химиком Й.Я. Берцелиусом, продолжает вызывать пристальный интерес как у исследователей, так и у практикующих врачей [1]. Обладая противовоспалительными, противоопухолевыми, антивозрастными свойствами и защищая клетки от оксидативного стресса, этот микроэлемент является особенно важным в физиологии человека [2]. Он присутствует в мышцах, печени и почках, но максимальная его концентрация достигается в щитовидной железе (ЩЖ), что и указывает на его взаимосвязь со структурой и функцией этого эндокринного органа [3].

Многие исследования подтвердили ключевую роль селена в поддержании иммуноэндокринной функции, метаболизма и клеточного гомеостаза. Он содержится в ЩЖ в составе селенопротеинов. Некоторые из них обладают значительной антиоксидантной активностью, способствуя антиоксидантной защите ЩЖ за счет вывода свободных радикалов кислорода, образующихся при выработке тиреоидных гормонов. Входя в состав йодтрониндейодиназы (ЙД), селен также играет важную роль в метаболизме гормонов ЩЖ [4].

Он входит в состав как органических (селенометионин и селеноцистеин), так и неорганических (селенит и селенат) соединений. Селенометионин содержится в растительных источниках (особенно в злаках) и селеновых дрожжах. В свою очередь, селеноцистеин присутствует в основном в продуктах животного происхождения. Неорганические формы (селенит и селенат) являются компонентами пищевых добавок [10]. Согласно исследованию, проведенному в Бельгии, основными источниками селена являются мясные продукты (31%), за которыми следуют рыба (19%), макароны или рис (12%), а также хлеб или крупы (11%) [4].

Большая часть селена всасывается в тонкой кишке (50-80%) и выводится почками (60%); кишечная экскреция селена составляет около 35%, и только 5% выделяется с потом или слюной [10]. Рекомендуемая разными странами суточная потребность в селене (мг/сут) практически не отличается у мужчин и женщин и представлена в табл. 1 [13, 14].

Главной причиной дефицита селена является недостаточное поступление этого микроэлемента с растительной и животной пищей из-за его низкого содержания в почве сельскохозяйственных угодий. Следует отметить, что проблема дефицита селена, как и йода, характерна для всех территорий нашей планеты, удаленных от Мирового океана, что связано с вымыванием этих микроэлементов с верхних слоев почвы в процессе таяния ледников [5, 6]. Недостаточное обеспечение селеном зарегистрировано практически во всех регионах Украины [7, 8]. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема загрязнения окружающей среды. В частности, доказано, что повышенная экспозиция токсических веществ (свинца, кадмия, ртути, мышьяка, алюминия) в среде обитания населения некоторых стран вызывает дефицит селена из-за нарушения его всасывания, в частности в цепи «почва – растение – животное». Кроме того, уровень поглощения этого микроэлемента зависит от уровня pH почвы, активности микроорганизмов, химической формы селена и осадков. В последнее время дефицит этого микроэлемента связывают с изменением структуры питания населения, меньшим потреблением мяса, рыбы и других морских продуктов, которые, наряду с зерновыми, являются его основными источниками. При этом в результате технологической переработки продуктов дефицит селена в них усиливается [9, 10]. По причинам, еще не полностью выясненным, пониженный уровень селена также обнаруживается у курильщиков и в пожилом возрасте; дефицит данного микроэлемента связывают с потреблением яиц, белого риса, алкоголя и кофе [12].

Впервые вопрос о роли селена в процессе функционирования ЩЖ возник после зафиксированного в Заире (Демократическая Республика Конго) заболевания, названого микседематозным эндемическим кретинизмом, который характеризовался дефицитом йода и селена, гипотиреозом, микседемой, проблемами развития и умственной отсталостью [15]. С этого момента были проведены дополнительные исследования для изучения роли этого микронутриента в ЩЖ. Было обнаружено, что дефицит селена снижает синтез гормонов ЩЖ за счет снижения функции селенопротеинов, в частности ЙД, которые ответственны за превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Это приводит к стимуляции системы «гипоталамус – гипофиз» и, из-за отсутствия отрицательной обратной связи, приводит к увеличению выработки тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ стимулирует ЙД преобразовывать Т4 в Т3, что приводит к образованию пероксида водорода (H_2O_2), который недостаточно утилизируется менее активными глутатионпероксидазами (ГП) и накапливается в тканях ЩЖ, вызывая повреждение тиреоцитов с последующим фиброзом [16].

Селен также играет важную роль в метаболизме йода. Продукция пероксида водорода, невозможная без селена, приводит к йодированию остатков тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине (ТГ), синтезируемом фолликулярными клетками. После этого ТГ изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят на наружной поверхности апикальной мембраны тиреоцита. Именно там находится тиреопероксидаза (ТПО) и накапливается пероксид водорода, который может легко проникать через апикальную мембрану к ее наружной поверхности, где активизирует ТПО и таким образом запускает процесс йодирования ТГ. Этот процесс строго контролируется ГП, под действием которой происходит восстановление H_2O_2 до H_2O [17]. Соответственно, при дефиците селена процессы йодирования нарушаются даже при достаточном количестве йода в организме, поэтому препараты йода, принимаемые пациентами с дефицитом селена, плохо усваиваются.

Влияние селена на патологию ЩЖ изучалось в ряде клинических исследований высокой степени доказательности. Эффективность данного микроэлемента у пациентов с аутоиммунными тиреоидитами подтверждена рядом исследований, представленных в табл. 2.

Также проводились исследования, изучавшие роль селена в развитии и течении неузлового и узлового зоба. Так, Rasmussen и соавт. [24] провели перекрестное исследование в Дании, чтобы оценить связь между концентрацией селена в сыворотке крови и объемом ЩЖ, а также между концентрацией селена в сыворотке и риском увеличения ЩЖ в местности с йодным дефицитом до и после начала приема йода. Авторы пришли к выводу, что низкая концентрация селена в сыворотке была связана с более высоким риском увеличения ЩЖ и развития в ней узлов.

Одно из наиболее впечатляющих исследований в этой области было проведено Wu и соавт. [25]. Авторы отобрали 6152 пациента с помощью стратифицированной кластерной выборки: 3038 жили в округе с адекватным, а 3114 – с низким уровнем селена, с медианной разницей в концентрации селена между группами почти в два раза. Исследование было направлено на изучение того, различалась ли распространенность заболеваний ЩЖ в двух регионах Китая с различной концентрацией селена в почве/посевах. Авторы пришли к выводу, что распространенность заболеваний ЩЖ (гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и увеличенная ЩЖ) была значительно ниже в регионе с адекватным содержанием селена, чем в том, где содержание этого микроэлемента было низким.

Влияние селена на течение болезни Грейвса (БГ) также изучалось многими учеными. В недавнем исследовании T. Wertenbruch и соавт. [26] было проведено сравнение концентрации селена в сыворотке крови у пациентов с рецидивом и ремиссией БГ. Исследователи отметили, что высокая концентрация селена в сыворотке крови (>120 мкг/л) была обнаружена у пациентов в группе ремиссии, предполагая тем самым позитивное влияние его высокого уровня на исход терапии. Учитывая полученные данные, авторы сделали предположение о возможном позитивном влиянии селена на течение аутоиммунного процесса при БГ.

В исследовании, проведенном в Хорватии, пациентам с БГ, получавшим лечение тиамазолом, к терапии был добавлен фиксированный комплекс антиоксидантов (витамины С и Е, бета-каротин и селен) с целью определения его влияния

Продовження на стор. 40.

Таблица 1. **Рекомендуемые суточные нормы потребления селена**

Страна/регион	Мужчины	Женщины
Австралия, 1990	85	70
Бельгия, 2000	70	70
Германия, Австрия, Швейцария, 2015	70	60
Франция, 2001	60	50
Италия, 1996	50	40
Япония, 1999	55-60	45
Скандинавские страны, 1996	50	40
США и Канада, 2000	55	55
Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, 1991	75	60
ВОЗ, 1996	40	30

Таблица 2. **Исследования эффективности применения селена у пациентов с аутоиммунными тиреоидитами**

Авторы и описание	Основные результаты
Gartner и соавт. [18] Изучалось влияние селена в дозе 200 мг/сут в ходе 3-месячного курса на течение аутоиммунного тиреоидита.	↓АТ к ТПО на 40% в группе селена (против 10% в группе плацебо). У 25% пациентов уровень АТ к ТПО полностью нормализовался.
Duntas и соавт. [19] Изучалось влияние селена в дозе 200 мг/сут в ходе 6-месячного курса на течение аутоиммунного тиреоидита.	↓АТ к ТПО на 46% в группе селена (против 21% в группе плацебо) через 3 мес; ↓АТ к ТПО на 55% в группе селена (против 27% в группе плацебо) через 6 мес.
Turker и соавт. [20] Изучалось влияние селена в дозе 100 и 200 мг/сут в ходе 9-месячного курса на течение аутоиммунного тиреоидита.	Селен в дозировке больше 100 мг/сут обеспечивал достоверное снижение уровня АТ к ТПО.
Cartner и Gasnier [21] Изучалось влияние селена в дозе 200 мг/сут в ходе 6-месячного курса на течение аутоиммунного тиреоидита.	Достоверное ↓АТ к ТПО (от 625±470 до 354±321 ЕД/мл) в группе, которая начала принимать селен; Достоверное ↑АТ к ТПО (от 450±335 до 708±313 ЕД/мл) в группе, которая прекратила принимать селен.
Nacamuli и соавт. [22] Изучалось влияние натрия селена в дозе 80 мг/сут в ходе 12-месячного курса на течение аутоиммунного тиреоидита.	↓Эхогенности ЩЖ и уровней АТ к ТПО и ТГ
Negro и соавт. [23] Изучалось влияние селена в дозе 200 мг/сут в течение беременности на лабораторные показатели и исходы у пациенток с АТ к ТПО.	↓АТ к ТПО, улучшение эхогенности ЩЖ, ↓частоты дисфункции ЩЖ и стойкого гипотиреоза в послеродовом периоде.

Примечания: АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе; ТГ – тиреоглобулин.

Селен и состояние щитовидной железы: акцент на результаты исследований

Продовження. Початок на стор. 39.

на активность супероксиддисмутазы, концентрации цинка и меди в эритроцитах [5]. В ходе исследования отмечено более быстрое наступление эутиреоза у пациентов, принимавших тиамазол и антиоксидантный комплекс, по сравнению с пациентами, получавшими только тиамазол. Авторы наблюдали одинаковое снижение активности супероксиддисмутазы у пациентов в обеих группах, в то время как в группе больных, дополнительно принимавших антиоксидантный комплекс, было отмечено улучшение показателей антиоксидантной системы эритроцитов.

Таким образом, селен является одним из ключевых нутриентов в здоровье щитовидной железы. На рынке Украины данный микроэлемент в форме натрия селенита является действующим веществом препарата Цефасель производства компании «Артезан Фарма», применение которого при тиреоидной патологии обосновано с точки зрения доказательной медицины, а эффективность и безопасность подтверждена длительной клинической практикой. В Украине препарат Цефасель (препарат селена) является лекарственным средством, выпускаемым в двух дозировках: 100 и 300 мкг. Промотируется компанией «Мегаком».

Литература

1. Lutz Schomburg. Dietary Selenium and Human Health. Nutrients. 2017 Jan; 9(1): 22. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295066/
2. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012;379(9822):1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9. Режим доступа: https:// www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61452-9/fulltext
3. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland. Nat Rev Endocrinology. 2011;8(3):160-171. doi: 10.1038/nrendo.2011.174. Режим доступа: https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.174
4. Mara Ventura, Miguel Melo, Francisco Carrilho. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. Int J Endocrinol. 2017; 2017: 1297658. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307254/
5. Brigelius-Flohe R. The Evolving Versatility of Selenium in Biology / R. Brigelius-Flohe//Antioxid. Redox Signal.– 2015.– Vol. 23, № 10.– P. 757-760. Режим доступа: https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2015.6469?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=ars
6. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health / D.L. Hatfield, M.J. Berry, V.N. Gladyshev.– Springer Science + Business Media, 2012.– 598 p. Режим доступа: https://www.springer.com/la/book/9781489994455
7. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований)/ О.А. Гончарова // Ендокринологія.– 2014.– Т. 19, № 2.– С. 149-155. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2014_19_2_12
8. Осадців О.І., Кравченко В.І., Андрусишина І.М. Дослідження ефективності препаратів селену в профілактиці та комплексному лікуванні дифузного зоба. Лік. справа 2014.– № 7-8.– С. 110-116. Режим доступа: https://vrachebnoedelo.com/index.php/journal/issue/view/9/7-8-2014-FULL-PDF
9. Сенькевич О.А. Диагностика обеспеченности человека селеном и оценка степени его дефицита / О.А. Сенькевич, Н.А. Голубкина, Ю.Г. Ковальский // Дальневосточный медицинский журнал.– 2011.– № 4.– С. 78-80. Режим доступа: http://www.fesmu.ru/dmj/20114/2011423.aspx
10. Duntas L.H. Selenium: an element for life / L.H. Duntas, S. Benvenga // Endocrine.– 2015.– Vol. 48, № 3.– P. 756-775. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/269723657_Selenium_an_element_for_life/download
11. Waegeneers N., Thiry C., De Temmerman L., Ruttens A. Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium. Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment. 2013;30(2):278-285. doi: 10.1080/19440049.2012.746474. Режим доступа: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19440049.2012. 746474?journalCode=tfac20
12. Park K., Rimm E., Siscovick D., Spiegelman D., Morris J.S., Mozaffarian D. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. Nutrition Research and Practice. 2011;5(4):357-364. doi: 10.4162/nrp.2011.5.4.357. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180687/
13. Rayman M.P. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? The British Journal of Nutrition. 2004;92(4): 557-573. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522125
14. Kipp A.P., Strohm D., Brigelius-Flohe R., et al. Revised reference values for selenium intake. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015;32:195-199. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.005. Режим доступа: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X15300195?via%3Dihub
15. Goyens P., Golstein J., Nsombola B., Vis H., Dumont J.E. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. Acta Endocrinologica. 1987;114(4): 497-502. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3577581
16. Kohrle J. Thyrotropin (TSH) action on thyroid hormone deiodination and secretion: one aspect of thyrotropin regulation of thyroid cell biology. Hormone and Metabolic Research Supplement. 1990;23:18-28. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210628
17. Bjorkman U., Ekholm R. Hydrogen peroxide degradation and glutathione peroxidase activity in cultures of thyroidal cells // Mol. Cell. Endocr. 1995. – V. 111. – P. 99-107. Режим доступа: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030372079503552I?via%3Dihub
18. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., Krebs B., Angstwurm M.W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002;87(4):1687-1691. doi: 10.1210/jcem.87.4.8421. Режим доступа: https://academic.oup.com/jcem/article/87/4/1687/2374966
19. Duntas L. H., Mantzou E., Koutras D. A. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. European Journal of Endocrinology. 2003;148(4):389-393. Режим доступа: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.628.3356&rep=rep1&type=pdf
20. Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I., Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. The Journal of Endocrinology. 2006;190(1):151-156. doi: 10.1677/joe.1.06661. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/6947289_Selenium_treatment_in_autoimmune_thyroiditis_9-month_follow-up_with_variable_doses
21. Gartner R., Gasnier B. C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. BioFactors. 2003; 19(3-4):165-170. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757967
22. Nacamulli D., Mian C., Petricca D. et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. Clinical Endocrinology. 2010;73(4):535-539. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x. Режим доступа: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x
23. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(4):1263-1268. doi: 10.1210/jc.2006-1821. Режим доступа: https://academic.oup.com/jcem/article/92/4/1263/2596911
24. Rasmussen L. B., Schomburg L., Kohrle J. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. European Journal of Endocrinology. 2011;164(4):585-590. doi: 10.1530/EJE-10-1026. Режим доступа: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/164/4/585.xml
25. Wu Q., Rayman M. P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(11):4037-4047. doi: 10.1210/jc.2015-2222. Режим доступа: https://academic.oup.com/jcem/article/100/11/4037/2836081
26. Wertenbruch T., Willenberg H.S., Sagert C. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease //Med. Chem. – 2007. V. 3. – P. 281-284. Режим доступа: http://www.eurekaselect.com/78221/article

Подготовила ***Анна Кирпач***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

В.С. Копча

Не так важливе знання, як розуміння, тобто не лише обізнаність, але й проникнення у суть.
Р. Декарт

Взятися за написання цієї статті спонукали дві обставини. Перша – редакторська діяльність. Беручи участь у редагуванні роботи одного науковця, натрапив на беззастережне тлумачення ним сепсису як «синдрому системної запальної відповіді – ССЗВ або SIRS». Друга – клінічний випадок, який в силу обставин майже збігся у часі з опрацюванням згаданої теми.
Сепсис – украй тяжке і небезпечне інфекційне захворювання. Тому він виділений в окрему самостійну нозологічну форму задовго до відкриття його збудників. Сепсис відомий медицині з античних часів. Проте медичні задачі, що визначають ситуацію із сепсисом, не вирішені. У той же час сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги.

Стан проблеми

Лікування сепсису, як і будь-якого іншого захворювання, ґрунтується на відомостях про його патогенез. Проте найзначніші труднощі виникають саме при визначенні й викладі суті патогенезу сепсису. Це пов'язано з тим, що із сепсисом стикаються лікарі практично всіх клінічних спеціальностей, а також анестезіологи-реаніматологи – фахівці синдромального профілю.

У 1991 р. у Чикаго на погоджувальній конференції Американської асоціації товариства критичної медицини і торакальних хірургів було ухвалене визначення сепсису як синдрому системно-запальної відповіді (ССЗВ, SIRS), безпосередньою причиною розвитку якого визначена гіперпродукція прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлин-альфа (TNF-α), інтерлейкіну-1 (IL-1), IL-6 та інших, зміни вмісту яких в організмі отримали на папері ефектні характеристики: «медіаторний каскад», «цитокінова буря», «цитокінова пожежа» тощо [1-3].

Але саме після цього (чи внаслідок цього?!) сепсис і став найбільш летальним з усіх бактерійних інфекцій. Від нього стало помирати більше хворих, ніж від усіх бактерійних інфекцій разом узятих. Згодом помилковість таких уявлень продемонстрували більш як 30 проспективних рандомізованих досліджень, що показали не лише неефективність, але й небезпеку дорогої антицитокінової протизапальної терапії [4-8].

Таким чином, синдромальне уявлення про патогенез сепсису не відповідає природі цього захворювання. Відтак лікування таких пацієнтів, що базується на синдромальній патогенетичній основі, залишається неефективним, і від сепсису продовжують помирати до 50% хворих [4-9].

Оскільки відомо, що «на початку було слово», то всяка реорганізація має починатися з роз'яснень і уточнень.

Інфекційні захворювання характеризуються чіткою клінічною своєрідністю і різноманіттям, через те що збудники кожної з інфекційних недуг містять специфічний набір різноманітних антигенів, а кожна з інфекцій відрізняється особливостями розвитку патологічного процесу. Проте на тлі особливої різноманітності кожного з інфекційних захворювань сепсис вирізняється ще більшою «оригінальністю» тому, що його розвиток зумовлений подвійною своєрідністю – антигенною і патогенетичною. Зазначені особливості потребують об'єктивного з'ясування.

Мета роботи – звернути увагу лікарів на невідповідність «нових» уявлень про сепсис, нав'язаних лікарському співтовариству і безумовно прийнятих не лише анестезіологами-реаніматологами та хірургами, але й багатьма інфекціоністами.

Етіологія та патогенез

Сепсис суттєво відрізняється від усіх інших інфекційних захворювань. У нього не буває стертих і легких форм. Такі хворі не контагіозні тому, що для розвитку зазначеної недуги потрібне не лише інфікування та формування інфекційного процесу, але одночасно й виснаження протекторних і репаративних ресурсів імунітету пацієнта.

Одномоментне поєднання всіх цих патогенетичних обставин настільки малоймовірне, що зараження сепсисом здорової людини безпосередньо від хворого практично не реалізується.

Сепсис – поліетіологічна інфекція, збудниками якої можуть бути бактерії і гриби, здатні зумовлювати бактеріємію і фунгемію. «Небактеріємічні збудники» дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюку й подібні до них ніколи не спричиняють сепсис. Натомість збудниками сепсису є переважно маловірулентні та умовно-патогенні бактерії і гриби – постійні мешканці відкритих і напіввідкритих порожнин людського організму. Чому споконвічне співіснування з ними, імовірно необхідне з позицій імунітету, в окремих випадках веде до розвитку сепсису, залишається остаточно нез'ясованим [4-6]. Високовірулентні мікроорганізми не фігурують як збудники сепсису і тому, що контакт із ними різко обмежений цілеспрямованими зусиллями протиепідемічної служби, і тому, що захворювання, зумовлені високовірулентним збудником, наприклад *S. typhi*, хоча й може розвинутися в клінічній формі сепсису, реєструється тільки як «черевний тиф», але не сепсис.

Отже, сепсис – генералізоване ациклічне інфекційне захворювання бактерійної та/або грибкової етіології, що розвивається в імунодефіцитному організмі з характерними патоморфологічними і патогістологічними змінами в органах і тканинах [4-6]. Представлене нозологічне визначення з етіологічним уточненням може вважатися достатнім, тому що дозволяє зрозуміти природу хвороби, пояснити причину появи й розвитку характерних для сепсису симптомів і особливостей його клінічного перебігу, а також формує необхідну теоретичну базу для діагностики та успішної терапії.

Віруси та найпростіші не виявлені як збудники сепсису шляхом клінічних і патоморфологічних досліджень [10, 11].

Захворювання сепсисом, як і будь-якою іншою інфекційною хворобою, розпочинається з формування вогнища інфекції. Первинне вогнище при сепсисі з моменту його утворення формується як сепсисне («септичне»), тобто місце проліферації і дисемінації збудника/збудників, які інтенсивно пригнічують функції імунітету хворих. На відміну від інфекційного сепсисне вогнище не тільки залишається місцем репродукції збудника/збудників, але й стає джерелом їх дисемінації з формуванням нових, вторинних, додаткових сепсисних вогнищ і посиленням негативного тиску антигенів збудників сепсису на функції імунітету.

Стан імунітету є, як відомо, фактором, що зумовлює розвиток сепсису. Генералізована інфекція може перебігати як завгодно тяжко, але, поки розмноження збудника/збудників в інфекційному вогнищі/вогнищах контролюється імунітетом, розвиток недуги відбувається циклічно і закінчується одужанням, якщо нема небезпечних ускладнень, що порушують доброякісну циклічність.

З моменту утворення сепсисного запального вогнища хвороба неминуче прогресуватиме, якщо сепсисний самопідтримуваний процес не буде перерваний терапевтичним втручанням. Репродукція збудника/збудників у сепсисних вогнищах контролюється імунітетом неналежним чином або зовсім не контролюється, через що інфекційне вогнище стає сепсисним, а захворювання розвивається ациклічно, тобто як сепсис. Первинно сформоване сепсисне вогнище на початковому етапі підтримує постійну, але не обов'язково інтенсивну бактеріємію/фунгемію, тому стан хворих на цій стадії хвороби може залишатися середньотяжким, а самопочуття – порівняно задовільним.

Клінічна картина

Період хвороби, коли в організмі є тільки первинно сформоване сепсисне вогнище і пов'язана з ним сепсисна бактеріємія (фунгемія), отримав назву **«початкова септицемія»**. Септицемічний період є початковим. Тому він може перебігати на тлі порівняно задовільного самопочуття. Якщо буде призначене адекватне лікування в період початкової септицемії, вислід виявиться найкращим. Для повного лікування буде потрібно тільки пригнічення і/або ліквідація збудника/збудників як першопричини недуги.

Тривалість періоду септицемії – від декількох діб до декількох тижнів, становлячи в середньому приблизно 7-10 діб. Без спеціального лікування септицемія не може закінчитися одужанням, тоді як несепсисна бактеріємія, якщо не відбувається небезпечних ускладнень, зберігає можливість спонтанного одужання.

Унаслідок інтенсивного розмноження збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах організм хворого переповнюється інфекційними агентами та їх токсинами з розвитком характерної інтенсивної сепсисної бактеріємії і сепсисної інтоксикації. Антигени й суперантигени збудника/збудників сепсису пригнічують протекторну і репаративну функції імунітету, через що сепсис розвивається з безперервною послідовністю, тобто тільки «по наростаючій». Тому спонтанне одужання при цій хворобі недосяжне [5].

Усі особливості сепсисного процесу: септицемія (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника/збудників і утворенням вторинних сепсисних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, наростаюча тяжкість і неможливість спонтанного одужання – ациклічність, що довго були й продовжують бути предметом непорозумінь і суперечок, логічно й обґрунтовано пояснюються сепсисною імунною недостатністю [6].

Оскільки сепсисний процес неухильно прогресує, стадія септицемії (сепсисної бактеріємії) закономірно змінюється **стадією септикопіємії** – завершальною стадією сепсису, коли формуються сепсисні гнійно-запальні вогнища. Слід підкреслити, що, хоча початкова септицемія може і не супроводжуватися вираженою інтоксикацією, можливі особливо тяжкі клінічні варіанти сепсису, коли небезпечна інтоксикація розвивається з першої години хвороби. Сюди належать синус-тромбоз сепсис, отогенний сепсис, передусім тяжкий гінекологічний, найгостріший сепсис із первинним інфекційно-токсичним (сепсисним) шоком.

У стадії септицемії, тобто при сформованому первинному сепсисному вогнищі і в початковому періоді формування вторинних сепсисних вогнищ, стан хворих, як вже вказувалося, може залишатися не обов'язково тяжким, тому що з іще «незміцнілих» сепсисних вогнищ в їх довкілля виділяється порівняно невелика кількість збудників. Ситуація різко змінюється, коли настає час «дозрівання і спорожнення» в довкілля і кров декількох сепсисних вогнищ. Збудники та їх токсини несподівано (неначе без причини) «наповнюють» організм хворого, через що, здавалося б, відносно благополучний пацієнт

Продовження на стор. 42.

В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

Продовження. Початок на стор. 41.

без високої гарячки раптом стає украй тяжким із лякаючими стрибками гарячки й приголомшливими ознобами. Різкі підйоми й падіння температури з остудою і поганим самопочуттям – так звана гектична гарячка (*febris hectica*) – дуже характерна для септикопіємічної стадії сепсису, яка є клінічним проявом «спорожнення» в навколишні тканини і кров «дозрілих» сепсисних вогнищ.

Саме в цьому і полягає відмінність сепсису від усіх інших бактерійних захворювань [4-6]. Септикопіємічний період є завершальним із характерною різко вираженою і наростаючою злоякісністю.

Вторинні септокопіємічні запальні вогнища викликають органні ураження – сепсисну пневмонію, сепсисний пієлонефрит, сепсисний менінгіт тощо, а пов'язана з ними тяжка інтоксикація призводить до поліорганної недостатності, яка за відсутності спеціального лікування може стати причиною летального висліду.

Септикопіємічна інтоксикація може призвести до інфекційно-токсичного (сепсисного) шоку, який теж може закінчитися смертю. Лікування хворих у септикопіємічній стадії надзвичайно складне і потребує спеціальної професійної підготовки і практичного досвіду.

Уявлення про септицемію і септикопіємію як про стадії, що відображають динаміку сепсису, склалися в результаті клінічних спостережень декількох поколінь лікарів упродовж XIX-XX століть. Септицемія і септикопіємія – характерні клінічні особливості, властиві саме сепсису і тільки йому.

Сепсисна імуносупресія транзиторна. Вона ліквідується в процесі етіотропного та імуновідновного лікування з пригніченням і/або ліквідацією збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах. Тяжкість і тривалість процесу визначаються інтенсивністю проліферації збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах.

Таким чином, сепсис – інфекційне захворювання бактерійної та/або грибкової етіології із самопідтримуваним механізмом розвитку й особливою тяжкістю, яка зумовлена генералізованим характером інфекційного процесу й толерантністю збудників до імунітету хворих і проявляється ациклічністю хвороби, тобто злоякісністю. Причина ациклічності – пригнічення захисних і відновних функцій імунітету хворих антигенами і суперантигенами збудників сепсису. Ациклічність означає неухильне наростання тяжкості та незмінний перехід початкової септицемічної стадії хвороби в завершальну септикопіємічну, через що одужання при сепсисі без спеціального лікування недосяжне. Етіотропна терапія таких хворих полягає у пригніченні і/або ліквідації збудників сепсису як першопричини захворювання, а відновлення порушених функцій імунітету є основою абсолютно необхідного патогенетичного лікування.

Клінічно сепсис – неодноплановe захворювання. Слід розрізняти найгостріший, гострий і хронічний сепсис.

Найгостріший сепсис триває від декількох годин до 1-2 діб. Звідси його друга назва – «блискавичний». Його реєструють порівняно нечасто – у приблизно 1% від усіх випадків сепсису [7].

Обов'язковим компонентом такого варіанту хвороби є інфекційно-токсичний (сепсисний) шок – украй тяжкий різновид шоку, тому що він розвивається саме при сепсисі – найтяжчому і найнебезпечнішому з усіх інфекційних захворювань. Летальність внаслідок сепсисного шоку складає ≥70%.

Необхідно розрізняти:

- ранній шок – артеріальний тиск (АТ) <90 мм рт. ст., що зберігається впродовж години, незважаючи на лікування;
- рефрактерний шок – АТ <90 мм рт. ст., що зберігається понад годину, незважаючи на лікування.

Діагностика найгострішого сепсису, враховуючи гостроту процесу, можлива тільки на клінічному рівні та в усіх без винятку випадках має бути екстреною.

Найбільш характерні клінічні ознаки інфекційно-токсичного шоку:

- страждальний вираз обличчя;
- погіршення самопочуття з можливим збудженням або депресією і різкою слабкістю;
- тахікардія і тахіпное, що не відповідають температурі тіла, випереджаючи її;
- блідість шкірних покривів, особливо шкіри обличчя;
- гіпергідроз із характерними великими краплями поту на обличчі та інших ділянках тіла за відсутності гарячки («холодний піт»);
- можливе зниження температури шкіри рук і стоп, хоча при грампозитивному шоці покриви можуть залишатися сухими і теплими.

АТ при інфекційно-токсичному шоці становить 90/50 або 80/40 мм рт. ст. (чи на 40 мм рт. ст. нижче звичного для хворого максимального рівня), а на пізній стадії можливі 50/0 мм рт. ст. Треба уточнити, що 0 (нуль) у цих випадках означає, що нижній рівень АТ не визначається загальноприйнятим способом, але не вказує на повну його відсутність.

Виявлення більшості з перерахованих ознак дозволяє достовірно розпізнати інфекційно-токсичний шок і визначити його ступінь.

Услід за тим потрібне клінічне уточнення можливої групової етіологічної приналежності розпізнаного найгострішого сепсису, що має прикладне значення для його етіотропної терапії.

Грампозитивний найгостріший сепсис пов'язаний переважно з альфатоксином *S. aureus*, що має дисциркуляторну і кардіодепресивну дію [4].

Симптоми:

- раптовий (найгостріший) підйом гарячки;
- швидкий (в межах доби, а можливо, і в перші години) розвиток гострої серцево-судинної, переважно судинної недостатності;
- страх смерті.

Усі ці ознаки можуть бути використані при їх виявленні (за наявності належного клінічного досвіду) як аргумент на користь застосування екстреної антистафілококової терапії.

Можливі додаткові симптоми грампозитивного стафілококового сепсису у вигляді великих підшкірних крововиливів – сугіляцій, підшкірних геморагій, вторинних гнійничкових висипань.

Великі підшкірні геморагії (сугіляції) на тлі найгострішого стафілококового сепсису мають розцінюватися як прогностично украй несприятлива ознака.

Грамнегативний найгостріший сепсис пов'язаний безпосередньо з ендотоксином грамнегативних бактерій – ліпополісахаридом бактерійної стінки, що викликає явища периферичної судинної недостатності без ознак недостатності серцевої [4].

Характерний найгостріший початок із різким підйомом гарячки, а потім падінням АТ і розвитком симптоматики шоку. На шкірі послідовно змінюються мармуровість, застійні колаптоїдні плями, які на кінцевій стадії хвороби можуть набирати вигляду великих гіпостатичних («трупних») плям, а також внутрішньошкірні та підшкірні крововиливи. Добре помітна схожість симптомів грамнегативного і грампозитивного сепсису на цій стадії недуги пояснюється розвитком шоку з переважанням у клінічній картині симптомів саме шоку.

Класичним прикладом найгострішого грамнегативного сепсису є сепсис менінгококової етіології.

Менінгококова інфекція може перебігати з характерним геморагічним висипом, який є ознакою її генералізації – менінгококцемії. Проте ознакою розвитку менінгококового сепсису сама менінгококцемія ще не є, адже вона може перебігати доброякісно, і тоді, крім помірної гарячки і геморагічного висипу при задовільному або середньотяжкому стані, інших проявів хвороби не буде. Прогноз такого випадку сприятливий, особливо при призначенні антибіотика з групи бета-лактамних. Але ситуація може різко змінитися, якщо при появі менінгококцемії розвиваються симптоми інфекційно-токсичного шоку. Тоді й формується найгостріший менінгококовий сепсис як ускладнення генералізованої стадії менінгококової інфекції.

Основна, і найчастіша, клінічна форма сепсису – **гострий сепсис**. Подібно до найгострішого, він також може бути спричинений грампозитивними та грамнегативними збудниками. Грампозитивний гострий сепсис перебігає в цілому клінічно більш різноманітніше й відносно сприятливіше, ніж грамнегативний, і реєструється приблизно втричі частіше, ніж грамнегативний [4]. Можливий етіологічно змішаний варіант гострого сепсису (mixtsepsis), коли у хворого виявляються ≥2 збудники, які можуть належати до різних класів грампозитивних і грамнегативних бактерій, що цілком відповідає поліетіологічній природі сепсису.

Найбільш примітним клінічним проявом гострого сепсису, незалежно від його грампозитивної або грамнегативної етіології, є гарячка. Хоча гектична гарячка належить до класичних проявів сепсису, її можна спостерігати не більше ніж в 1/3 хворих переважно в другому, завершальному септикопіємічному періоді хвороби. Але вона може проявлятися і з першого дня недуги, якщо розвивається первинна септицемія або септикопіємія. Практично можливі всі інші (крім *febris hectica*) варіанти температурних кривих і навіть повна відсутність гарячки (афебрильний сепсис).

Шкірні прояви при гострому сепсисі спостерігаються у вигляді:

- гнійних, переважно гнійничкових, висипань, передусім на обличчі;
- геморагічних некрозів;
- дрібноміхурцевого (міліарного) висипу – *Cristalina miliaria*.

Гнійні/гнійничкові ураження шкіри (фурункули, панариції, пароніхії, гнійничкові вогнища на верхній губі й підборідді при «синус-тромбоз сепсисі») є переважно первинними гнійно-запальними процесами, що вказують на джерело і характер сепсисної (кокової) інфекції. Можливі й вторинні гнійно-запальні шкірні прояви на тлі розвинутого сепсису як результат дисемінації гнійної інфекції з первинного сепсисного вогнища або вторинних сепсисних вогнищ.

Геморагічні некрози шкіри є одним із можливих проявів сепсисної гіперкоагуляції безпосередньо в судинах шкіри. Вони можуть локалізуватися на дистальних відділах кінцівок, на пальцях, міжпальцевих складках, на тильних і долонних поверхнях кистей і стоп. Такі некрози спостерігаються у вигляді утворень завбільшки 3-7 мм у діаметрі, для них не характерна множинність, і вони не обов'язково супроводжуються вираженою болючістю, тому частіше є видимими, ніж виявляються.

Міліарний висип – дуже характерний клінічний елемент гострого сепсису у вигляді дрібного (приблизно 1 мм у діаметрі) везикульозного висипу, розташованого в місцях із тонкою шкірою (нижня частина грудей, верхня частина живота, пахвові ділянки). Колір вмісту везикул злегка жовтуватий або прозорий, тому на загальному фоні вони не виділяються, через що є видимими ще частіше, ніж геморагічні некрози на дистальних частинах кінцівок.

Ураження внутрішніх органів є запальними процесами, які спричинені бактеріями або грибами – збудниками гострого сепсису. Вони можуть бути первинними, наприклад пневмонія, міокардит, пієлонефрит, генітальні запальні процеси, гнійний холецистит, менінгіт, остеомієліт та ін., з яких формується первинне запальне сепсисне вогнище. Але набагато частіше запальні процеси внутрішніх органів при гострому сепсисі розвиваються в завершальній септикопіємічній стадії гострого сепсису, оскільки є по суті метастатичними запальними вогнищами.

Важливо, що помірне збільшення розмірів печінки (при ультразвуковому дослідженні), але без клінічних ознак гострого гепатиту постійно буває при гострому сепсисі. У Грузинському протисепсисному центрі випадки гострого сепсисного гепатиту як ускладнення гострого сепсису спостерігалися рідко – приблизно 0,5% [7]. Ця деталь різко контрастує з твердженнями авторів і прибічників синдромальної системно-запальної теорії сепсису про те, що відбувається регулярна «транслокація» бактерій

і ендотоксинів із кишечника хворих на сепсис: «Пасаж бактерій крізь епітелій слизової оболонки кишки в портальну систему і системний кровоплин із посиленням ендотоксинемії, ушкодженням печінки і пригніченням імунітету» [12, 13]. Оскільки венозна кров відтікає від кишечника безпосередньо через портальну систему, тобто фактично через печінку, то при регулярній «транслокації» кишкових бактерій через печінку гострий гепатит із жовтяницею спостерігався б при сепсисі не рідше, ніж сепсисна пневмонія, чого ніяк не відбувається. Незважаючи на ефектний термін «транслокація», переміщення кишкових бактерій у печінку при сепсисі, безумовно, не правило, а рідкісний виняток.

Особливою групою інфекційних захворювань, що посідає проміжне положення між сепсисом і хронічними інфекціями, є **«хроніосепсис»**. Незважаючи на його назву, це не хронічний сепсис, адже його клінічна картина і перебіг не відповідають ні клінічній симптоматиці, ні клінічній динаміці сепсису. «Хроніосепсис» – це хронічна, переважно тяжка, інфекція з переважанням аутоімунних, алергічних, колагенозоподібних та інших процесів. Назва «хроніосепсис» запропонована професором В.Г. Бочоришвілі з обмовками про те, що при всій його можливій неочевидності більш відповідної назви, ніж «хроніосепсис», поки не знайдено [7].

Як «хроніосепсис» фігурував «інфекційний або септичний ендокардит – запальне ураження клапанних структур і пристінкового ендокарда, зумовлене прямим проникненням збудників, що перебігає найчастіше на кшталт сепсису: гостро або підгостро, з циркуляцією збудників у крові, емболіями, імунопатологічними змінами та ускладненнями» [14].

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10) «сепсис» позначений шифрами: А40, А41, А41.0 і далі від А41.1 до А41.9.

Усі шифри в МКХ-10 визначені як «Септицемія» уточненої і неуточненої етіології. Етіологія сепсису позначена тільки як бактерійна. Сепсис грибкової етіології не згадується.

Чому найменування «Сепсис» замінено на «Септицемія», у тексті не пояснюється. На жаль, поняття про сепсис як «септицемію» бактерійної або неуточненої етіології відображає застарілі уявлення про сепсис на рівні першої половини XX століття. Сподіваємося, це упущення буде враховане в новій МКХ 11-го перегляду.

Лікування хворих на сепсис

Лікування хворих на сепсис має бути своєчасним, комплексним та енергійним. У комплексі лікувальних заходів потрібно використовувати (крім хірургічної санації гнійних вогнищ) такі компоненти:

- пригнічення збудників та їхніх токсинів;
- імунну реставрацію;
- антикоагулянтні препарати;
- пригнічення протеолітичних ферментів;
- пасивну імунотерапію;
- екстракорпоральну детоксикацію.

Проводять санацію первинного септичного вогнища (розтин і дренування абсцесу, видалення хворих зубів). За необхідності здійснюють хірургічне лікування і вторинних гнійних вогнищ. Після встановлення виду збудника потрібно якомога раніше почати етіотропне лікування. Важливо визначити чутливість збудника до антибіотиків (АБ).

Золотим стандартом лікування хворих на сепсис є використання АБ у найвищих фармакопейних дозах, а бета-лактамних АБ (пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми) – у мегадозах, тобто дозах, що перевищують найвищі фармакопейні в 5 або 10 разів. Протисепсисна антибіотикотерапія має тривати до нормалізації температури тіла і додатково ще в межах 5 діб. Повна відміна АБ можлива лише після ліквідації всіх сепсисних запальних вогнищ. Оскільки зазначена етіотропна терапія сепсису не гарантує швидкого успіху, в усіх випадках, крім АБ першого ряду, мають бути передбачені й АБ другого ряду, а також антибіотик/антибіотики резерву.

В усіх випадках імунної недостатності спостерігається дефіцит Т-клітинної ланки імунітету і недолік ендогенної продукції IL-2, тому для лікування вторинної імунної недостатності має бути призначений функціональний аналог IL-2 – ронколейкін (в Україні не випускається) чи аналогічні засоби [15].

З огляду на те що при сепсисі завжди розвивається тромбогеморагічний синдром, хворим призначають гепарин. Чим тяжча інтоксикація, тим більшою має бути доза гепарину (у межах від 20 000 до 80 000 ОД/добу). У разі дуже тяжкого перебігу краще проводити рівномірну (безперервну) гепаринізацію, при якій гепарин вводять кожну годину крапельно з розчином глюкози. Гепаринізацію проводять під контролем клінічних проявів і тромбоеластограми, а також інших показників системи згортання крові. Різко виражений геморагічний синдром є протипоказанням до застосування препарату. Призначаються також препарати, що пригнічують протеоліз (апротинін), – по 20 000-40 000 ОД/добу.

У разі лейкопенії застосовують засоби, що стимулюють лейкопоез: пентоксил, нуклекс, лейкоген тощо. Використовують і специфічні препарати, що містять протистафілококові антитіла, – протистафілококовий імуноглобулін і плазму. Людський протистафілококовий імуноглобулін вводять у дозі 20-30 МО/кг через день. Курс лікування – 3-5 ін'єкцій. Швидший ефект дає внутрішньовенне введення протистафілококової плазми в дозі 4-6 мл/ кг. Замість протистафілококового імуноглобуліну можна використовувати нормальний плацентарний імуноглобулін, який також містить протистафілококові антитіла. Гетерогенний протистафілококовий імуноглобулін може містити велику концентрацію антитіл, однак застосування його при сепсисі небажане через можливість алергічних реакцій на чужорідний білок. Для лікування сепсису, зумовленого грамнегативними мікроорганізмами, останніми роками застосовують препарат, що містить моноклональні антитіла проти ендотоксину грамнегативних бактерій. При розвитку септичного шоку проводять відповідний комплекс заходів.

Цілком очевидно, що неправильне розуміння природи сепсису може негативно позначитися на результатах лікування септичного хворого. Ми неодноразово стикалися з подібними випадками. Наводимо витяг із медичної карти стаціонарної хворої.

Клінічний випадок

Хвора С.М., 24 роки, проживає в Тернополі. Була ушпиталена в обласну психоневрологічну лікарню 11.07.2018 р. із діагнозом «Менінгіт?». Захворіла 25.06.18 р., коли вперше звернула увагу на збільшений помірно болючий задньошийний лімфатичний вузол зліва. З 29.06.18 р. почало турбувати підвищення температури тіла до 37,2-37,6 °С, яка зберігалася протягом наступного тижня. Уперше була оглянута 2.07.18 р. сімейним лікарем, який діагностував «ГРВІ» та призначив аугментин (?) у традиційній добовій дозі і лімфоміозот.

Попри зазначене лікування, через 3 доби температура тіла періодично стала підвищуватися до 39-40 °С. Такі епізоди гіперпіреексії відбувалися декілька разів на добу й супроводжувалися остудою та інтенсивним потінням. Водночас хвору турбував сильний головний біль. Пацієнтка повторно була оглянута лікарем, який на підставі зазначених даних, а також сумнівної ригідності потиличних м'язів запідозрив менінгіт і скерував пацієнтку до відповідного спеціалізованого лікувального закладу. Значуще збільшення задньошийного лімфатичного вузла зліва ескулап проігнорував.

Стан пацієнтки при ушпиталенні тяжкий, зумовлений інтоксикацією: зазначаються млявість, сонливість, обмеження рухів у шиї через болючість, гарячка фебрильна, до 38,0-39,5 °С. Візуально на шиї зліва помітний збільшений задньошийний лімфатичний вузол до 3,0 см у діаметрі; при пальпації він щільний, болючий. Праворуч задньошийні лімфатичні вузли дрібні, розміром до 0,5 см у діаметрі, безболісні. Інші групи лімфатичних вузлів не збільшені. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемована, мигдалики не збільшені, нальотів немає.

З боку легень і серця патологічних змін не виявлено, хоча встановлено фізіологічну тахікардію, що відповідала температурі тіла.

Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, при якій виявлено, що печінка виступає з-під краю реберної дуги по середньоключичній лінії на 2,0 см, щільно-еластичної консистенції, не болюча. Селезінка не пальпується. Випорожнення оформлені, сечовипускання не порушене.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 128 г/л, еритроцити 3,94 Т/л, лейкоцити 12,0 г/л, швидкість осідання еритроцитів 22 мм/год, паличко-ядерні нейтрофіли 23%, сегменто-ядерні нейтрофіли 59%, лімфоцити 13%, моноцити 3%, еозинофіли 2%.

Біохімічне дослідження: загальний білірубін 22 мкмоль/л, аланін- амінотрансфераза 0,44 ммоль/ л×год, аспартатамінотрансфераза 0,63 ммоль/ л×год, тимолова проба 3,5 од.; сечовина 5,2 ммоль/л, креатинін 0,09 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі без особливостей.

Протягом наступних 3 днів стаціонарного лікування хворій була здійснена люмбальна пункція, магнітно-резонансна томографія головного мозку, пацієнтка була консультована хірургом і гематологом. При цьому жодних об'єктивних даних щодо органічного ураження головного мозку і мозкових оболонок не було. Ультразвукове дослідження (УЗД) і пункція задньошийного лімфатичного вузла зліва не вказували на наявність у ньому гною.

Дослідження крові на показники системних ревматологічних захворювань негативні. Методом імуноферментного аналізу в крові виявлено IgG до герпесвірусів (вірусів простого герпесу 1 та 2 типів, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу), токсоплазм і вірусу краснухи у помірно підвищених титрах за відсутності відповідних IgM. Рівень прокальцитоніну становив 11,5 нг/мл, що суттєво перевищувало допустиме значення (0,5-1,8 нг/мл), вказуючи на наявність тяжкої бактерійної інфекції.

Посів крові на стерильність виявив *S. epidermidis*.

З діагнозом «Задньошийний лімфаденіт зліва» 13.07.18 р. пацієнтку було переведено в хірургічне відділення університетської клінічної лікарні.

УЗД лімфатичних вузлів шиї: на задньобоковій поверхні шиї зліва виявлені спаяні лімфатичні вузли розміром 35×15 мм без вогнищ розрідження. Під час УЗД органів черевної порожнини від 14.07.18 р. у верхньозадньому латеральному сегменті печінки визначалося гіпоехогенне вогнище 30 мм у діаметрі, у проекції – 5 порожнин до 5 мм завбільшки в діаметрі. У парамедіанному секторі лівої частки печінки зазначалося 5 гіпоехогенних вогнищ розміром від 5 до 12 мм у діаметрі. У паренхімі селезінки також виявлені гіпоехогенні вогнища, найбільший – до 5 мм у діаметрі.

Результати комп'ютерної томографії шиї, органів грудної порожнини, черевної порожнини і заочеревного простору: по задній бічній поверхні шиї зліва визначалося утворення з чітким нерівним контуром, розміром 32х18 мм, що мало нерівномірно потовщену капсулу (до 3-5 мм), яка інтенсивно накопичувала контрастну речовину. По бічних поверхнях шиї помітні лімфатичні вузли розміром до 10 мм у діаметрі.

У легенях вогнищевих та інфільтративних тіней не було. У середостінні додаткових утворень і збільшення лімфатичних вузлів не виявлено.

Структура печінки неоднорідна через множинні гіподенсивні округлі утворення без чітких контурів, що накопичували контрастну речовину по периферії. Внутрішньо- і позапечінкові протоки не розширені. У селезінці після внутрішньовенного посилення в портальну фазу контрастування візуалізувалися множинні гіподенсивні ділянки завбільшки до 5 мм у діаметрі.

Жовчний міхур: вміст однорідний, стінка не потовщена.

Підшлункова залоза: контури чіткі. Щільність звичайна, структура однорідна, розміри звичайні. Парапанкреатична клітковина не змінена.

Нирки розташовані типово, структура паренхіми однорідна, щільність звичайна. [Чашково-мискова система] ЧМС не розширена, рентгено-контрастних конкрементів не виявлено. Паранефральна клітковина не змінена.

Висновок: великий одиничний абсцес по задньобоковій поверхні шиї зліва, дрібні множинні абсцеси в печінці та селезінці.

Продовження на стор. 44.

В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

Продовження. Початок на стор. 41.

Хвора була консультована фтизіатром, онкологом, ревматологом, гінекологом і, повторно, гематологом – туберкульоз, дифузні захворювання сполучної тканини, запальні захворювання матки й придатків, а також лімфопроліферативні захворювання виключені.

Оперативне видалення лімфатичного вузла здійснене 17.07.18 р. (після асептичної обробки операційного поля зроблено лінійний розріз шкіри, лімфатичний вузол видалений тупим і гострим методами. Після розкриття вузла отримано до 10 мл рідкого гною).

Висновок патолого-гістологічного дослідження: у представленому препараті виявлена картина гнійно-некротичного лімфаденіту.

Бактеріологічне дослідження гною також засвідчило ріст *S. epidermidis*.

Незважаючи на успішно проведену операцію і постійно здійснювану протибактерійну терапію (сульбактомакс, ципринол, кларитроміцин, метронідазол у середньотерапевтичних дозах), загальний стан хворої продовжував залишатися тяжким, утримувалася фебрильна гарячка, у зв'язку з чим пацієнтку було переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

20.07.18 р. відбувся консиліум у складі хірургів, анестезіологів-реаніматологів, онколога, гематолога, інфекціоніста, імунолога. Консиліум неодностайно дійшов такого висновку: «Генералізована інфекція неуточненої етіології. Ускладнення – синдром системної запальної відповіді».

Щоправда, інфекціоніст записав окрему думку: «Гострий сепсис, не виключено стрептококової етіології (*S. epidermidis*), стадія септикопіємії: задньошийний лімфаденіт зліва, множинні абсцеси печінки і селезінки».

Лікування було скориговане: антибактерійна терапія: меронем 1,0 г внутрішньовенно тричі на добу, гатифлоксацин 0,8 г внутрішньовенно 1 раз на добу, ванкоміцин 1,0 г двічі на добу внутрішньовенно), флуконазол 0,4 г/добу; біовен; інфузійна дезінтоксикаційна та симптоматична терапія.

Протягом тижня терапії загальний стан хворої суттєво покращав, температура тіла нормалізувалася. Рівень прокальцитоніну знизився до 2 нг/ мл. УЗД печінки і селезінки засвідчило регрес абсцесів. Пробувши у стаціонарі сумарно 29 діб, пацієнтка в стані одужання була виписана додому. Але хірург частково врахував позицію інфекціоніста, виставивши остаточний діагноз: «Септицемія стрептококової етіології (*S. epidermidis*): задньошийний лімфаденіт зліва (оперативно видалений 17.07.18 р.), множинні абсцеси печінки і селезінки».

Дуже подібний випадок у дитини був описаний І.В. Богадельніковим і співавт. (2014) [8].

Обговорення

Як видно з наведеного клінічного випадку, на підставі характерних клінічних ознак (інтоксикація, особливості гарячки, наявність гнійних вогнищ у лімфатичному вузлі та паренхімі печінки й селезінки, які, імовірно, сформувалися внаслідок гематогенного розповсюдження збудника), лабораторних показників, що вказували на значні запальні зміни, бактеріологічного виділення *S. epidermidis* із крові, а пізніше – і з гнійного відокремлюваного, отриманого з видаленого шийного лімфовузла, можна було діагностувати сепсис.

Зрозуміло, що у хворої розвинулася друга стадія сепсису – септикопіємія, адже були сформовані вторинні гнійні вогнища в печінці та селезінці. Однак згідно з нині чинною МКХ-10 діагноз «Сепсис» визначений лише у формі «Септицемія» уточненої або неуточненої бактерійної етіології. Тому хірург вимушений був виставити кінцевий діагноз «Септицемія», попри те що він і не відповідав клінічним проявам хвороби на той період часу. Адже протягом перших днів хвороби періодично виникаюча гектична гарячка супроводжувалася симптомами інтоксикації, запальними змінами показників периферичної крові, хоча УЗД та пункція лімфатичного задньошийного вузла, збільшеного у той час до 3 см у діаметрі, не підтвердили наявність у ньому гною. Але із законів інфектології відомо, що коли в початковому періоді хвороби є первинно сформоване сепсисне вогнище (у конкретному випадку лімфовузол), то сепсисна бактеріємія настає періодично. Клінічно такі періоди супроводжувалися наростанням гарячки та інших проявів інтоксикації, що чергувалися з періодами зниження температури тіла і тимчасовим покращанням загального стану хворої. Фактично це було початковим періодом сепсису – стадією септицемії. Ця стадія досить короткочасна (у середньому 7-10 діб), оскільки кров не є середовищем, сприятливим для тривалого перебування мікроорганізмів. Тому збудник може вижити тільки тоді, коли зафіксується в тканинах [9], тобто коли сформуються вторинні гнійні вогнища. Це відповідає стадії септикопіємії – періоду, що не лише свідчить про певну тривалість процесу, але й вказує на терапевтично задавнену септицемію.

На стадії септикопіємії процес ніколи самостійно не зупиняється і без серйозного лікування неодмінно закінчується летальним вислідом. Це відбувається тому, що сепсис – єдина форма інфекції, що має самопідтримуваний механізм розвитку [4, 8], тобто є «ациклічним інфекційним процесом». У такому разі періоди загострень поєднуються з періодом ремісії, але ніколи не закінчуються ерадикацією збудника [16-18].

Для успішного лікування на етапі септицемії, крім потужної антибактерійної та іншої терапії, абсолютно необхідна ліквідація первинного вогнища. Такий метод лікування був визначений ще з часів Гіппократа в медичному постулаті: «Ubi pus – ibi incisio» («Де гній – там розріз»). На жаль, це було зроблено надто пізно – тільки після того, коли періодична фебрильна гарячка змінилася постійною гіпертермією, розміри периферичного задньошийного лімфовузла зліва зросли ще значніше та було підтверджене його нагноєння, а також сформувалися численні вторинні абсцеси в печінці та селезінці, тобто у стадії септикопіємії.

На щастя, хвора одужала – але тільки після усунення «материнського» гнійного вогнища і призначення обов'язкової при сепсисі потужної і тривалої антибіотикотерапії. Цей факт є ще одним непрямим підтвердженням неспроможності синдромальної гіпотези сепсису.

Отже, визначаючи наріжним каменем при сепсисі «системність» запальної відповіді у вигляді цитокінових порушень, автори відповідної концепції змушені визнавати етіологічними факторами практично всі без винятку збудники інфекційних захворювань (від вірусів до найпростіших), які закономірно перебігають із підвищенням активності цитокінів у сироватці крові. Не применшуючи значення цих важливих компонентів запалення, ще раз звернемо увагу на постулат про те, що не тільки віруси та найпростіші ніколи не спричиняють сепсис [4-8, 16], але й усі «небактеріємічні збудники» (клостридії ботулізму та правця, бордетелли кашлюку, дифтерійні палички, холерні вібріони та ін.) за визначенням не бувають етіологічними факторами цього захворювання, хоча й неодмінно зумовлюють тяжкі системні реакції, що супроводжуються збільшенням рівня прозапальних цитокінів. Оманливість згаданої теорії полягає ще й у трактуванні запалення як системного, тобто генералізованого явища. Біологічна мета будь-якого інфекційного запалення – це локалізація, тобто обмеження певним місцем, недопускання поширення збудника. Тому якщо йдеться про системний процес, то це аж ніяк не запалення, а щось зовсім інше. Хоча варто визнати, що системне запалення може стосуватися передусім процесу асептичного чи аутоімунного.

Тим часом основні положення синдромної концепції сепсису зазнавали разючих змін. Так, група експертів у галузі інтенсивної терапії, інфекційних хвороб, хірургії та пульмонології у 2014 р. запропонувала ввести в клінічну практику «нові» його визначення. Ведучи хронологію відліку критеріїв сепсису від «узгоджувальної» комісії 1991 р. і беручи до уваги результати робочої групи міжнародних медичних товариств 2001 р., був розроблений документ, який отримав назву «Третій міжнародний консенсус із визначення сепсису і септичного шоку (сепсис-3)». У зв'язку з цим у 2016 р. групою дослідників Sepsis-3 замість SIRS для визначення швидкої оцінки сепсису й тяжкості органо-септичних порушень було запропоновано користуватися шкалою SOFA (Sepsis organ failure assessment) (quick SOFA або qSOFA – експрес SOFA) як спрощеною версією показника SOFA та первинного способу виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливого висліду хвороби. При цьому підвищення бальності за qSOFA мало б загострити увагу клініциста на пошуку інфекції, поглибити обстеження хворого, провести більш ретельний моніторинг. Критерії SIRS були визнані нераціональними через те, що вони мають багато обмежень [19, 20]. Цього ж року на 45-му конгресі SCCM (Society Critical Care Medicine) було заявлено, що поточне використання 2 або 3 критеріїв SIRS для виявлення сепсису є марним. А qSOFA мало б значно спростити оцінку SOFA, що містить 3 критерії без очікування лабораторних показників із включенням порушення свідомості. Так, індекс quick враховує парціальний тиск кисню, частку вдихуваного кисню, число тромбоцитів, бали за шкалою коми Глазго, рівень білірубіну, ступінь гіпотензії та рівень креатиніну.

Однак і ця концепція зазнала нищівної критики. Адже вже у квітні 2018 р. були опубліковані результати 38 багатоцентрових досліджень (за участі понад 385 тис пацієнтів), які переконливо доводять погану чутливість і помірну специфічність критеріїв qSOFA [21].

Тож синдромну концепцію сепсису інакше, як конфуз, охарактеризувати складно. Проблема полягає ще й у тому, що пропозиція відмовитися від симптомів SIRS зумовила розчарування медичної спільноти, оскільки базовими для більшості національних і міжнародних рекомендацій стало визначення ACCP/SCCM 1991 року. Тому сьогодні погляди науковців на сепсис як ніколи дуже різні.

Література

1. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / [R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101(6). – P. 1644-1655.
2. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения / Ф.С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 4-8.
3. Малый В.П. Сепсис в практике клинициста: монография / В.П. Малый. – Харків: Прапор, 2008. – 584 с.
4. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы / Ж.А. Ребенок. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
5. Ребенок Ж.О. Сепсис: розпізнавання і лікування / Ж.О. Ребенок // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 53-59.
6. Ребенок Ж.О. Сучасна реаніматологія: можливості удосконалення / Ж.О. Ребенок // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2. – С. 85-88.
7. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В.Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1998. – 807 с.
8. Сепсис – инфекционная болезнь или неудачное сочетание лабораторных показателей. Два взгляда на проблему / [И.В. Богадельников, Е.А. Крюгер, А.В. Бобрышева и др.] // Современная педиатрия. – 2014. – № 6(62). – С. 31-35. doi 10.15574/SP.2014.62.31
9. Surviving sepsis campaign: a project to change sepsis trajectory / [E. Silva, N. Akamine, R. Salomao et al.] // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6(2). – P. 217-222.
10. Коен Д. Современные подходы к лечению сепсиса: есть ли новые надежды?/ Д. Коен // Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2002. – Т. 4, № 2. – С. 300-312.
11. Мишнев О.Д. Сепсис в начале XXI века: Классификация, клинико-диагностические концепции и лечение: Практическое руководство / О.Д. Мишнев, А.И. Щеголеева, О.А. Трусов. – М.: Изд. – во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2004. – С. 111-126.
12. 9th European Congress of Anastesiology Ierusalim (Israel, Oktober 2-7). – 1997. – P. 125-139.
13. Van Leeuwen P.A. Клиническое значение транслокации / P.A. Van Leeuwen, M.A. Boermeester, A.P. Houdijk // Сепсис: сб. ст. и рефератов. – К.: Нора-Принт, 1997. – С. 17.
14. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты / В.П. Тюрин. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 222 с.
15. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / А.М. Попович, В.Н. Егорова. – СПб: «Новости правопорядка», 2006. – 40 с.
16. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии / М.В. Супотницкий. – М., 2005. – 376 с.
17. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов: монография / М.В. Супотницкий. – М.: Вузовская книга, 2009. – 400 с.
18. «Угадай мелодию» – многокомпонентные циклические и нециклические инфекционные процессы в практике педиатра / Богадельников И.В., Крюгер Е.А., Бобрышева А.В. [и др.] // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4 (47). – С. 83-93.
19. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.M. Fernando, A. Tran, M. Taljaard [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2018. – Vol. 168(4). – P. 266-275. doi: 10.7326/M17-2820.
20. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis / K. – M. Kaukonen, M. Bailey, D. Pilcher [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1629-1638. doi: 10.1056/NEJMoa1415236
21. Rational Evidence Based Evaluation of Literature in Emergency Medicine. The SIRS & qSOFA Confusion in Sepsis. – 16 April 2018. – E-resourse: http://rebelem.com/the-sirs-qsofa-confusion-in-sepsis/

сінево
synevo

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» —

СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр досліджень на кращому світовому обладнанні

Міжнародний контроль якості досліджень і довіра понад 22 тисяч лікарів в Україні

91 медична лабораторія у 10 країнах Європи

Інформаційна підтримка та зручні онлайн-сервіси для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua

synevo.ua synevolab synevo_ukraine SYNEVOUkraine

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

Капсули Берлітіон®
наявні в аптеках
Вашого міста

- ***Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії*** [1-3]
- ***Широкій вибір доз та форм*** [1-3]
- ***Вироблено в Німеччині*** [1-3]

Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ [1-3]. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інтрукція для медичного застосування препарату Берлітіон® 600 КАПСУЛИ.

UA_Berlth_02-2018_V1_PRESS
Матеріал затверджено 16.05.2018

Представництво
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI