



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 3 (47) 2019 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-кореспондент
НАМН України
Борис Маньковський

**Цукрознижувальні
препарати та серцево-
судинні ризики**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук

Любов Соколова

**Нові можливості
інтенсифікації
інсулінотерапії у пацієнтів
із цукровим діабетом 2 типу**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черенько

**Новини Європейської
ендокринної хірургії**

Читайте на сторінці **18**



Кандидат медичних наук

Ірина Кондрацька

**Епідеміологічні показники
щодо цукрового діабету
в Україні**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук

Олеся Зінич

**До питання класифікації
агоністів рецепторів
глюкагоноподібного
пептиду 1 типу**

Читайте на сторінці **26**

Глібомет[®]

глібенкламід 2,5 мг + метформін 400 мг

Кому?

— Хворим на ЦД 2 типу¹

Коли?

— При недостатній ефективності дієтотерапії або дієтотерапії із застосуванням препаратів сульфонілсечовини або бігуанідів¹

Як?

— Початкова доза становить 2 таблетки на добу, які слід приймати під час основного прийому їжі. Максимальна добова доза – 6 таблеток¹

ГЛІБОМЕТ[®]

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 400 мг та глібенкламід 2,5 мг;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Показання. Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет – ІНЦД) при недостатній ефективності дієтотерапії або дієтотерапії із застосуванням препаратів сульфонілсечовини або бігуанідів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої діючої речовини (глібенкламід, метформін) чи до будь-якої з допоміжних речовин, чи до інших похідних препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів, сульфамідних діуретиків та пробенециду, оскільки можливі перехресні реакції; - повна неефективність лікування глібенкламідом при цукровому діабеті II типу; гестаційний цукровий діабет; цукровий діабет I типу (інсулінозалежний); гострий метаболічний ацидоз будь-якого типу (такий як лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз, діабетична кома та прекома) та ін.

Спосіб застосування та дози. Дозу визначає лікар для кожного пацієнта строго індивідуально і відповідно до результатів лабораторних аналізів (глікемія, HbA1c).

Як правило, початкова доза становить 2 таблетки на добу, яку слід приймати під час їди. Максимальна рекомендована добова доза препарату Глібомет[®] становить 6 таблеток.

Діти. Лікарський засіб протипоказано застосовувати дітям.

Побічні реакції. Найбільш частими побічними реакціями на початку лікування є симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, діарея, болі в животі, відсутність апетиту. У більшості випадків ці симптоми слабшають при продовженні лікування. При поступовому збільшенні дози переносимість препарату з боку шлунково-кишкового тракту поліпшується. Можливий розвиток короточасних порушень зору на початку лікування внаслідок гіпоглікемії.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Препарат Глібомет[®] містить глібенкламід – сульфонілсечовину другого покоління, який у низьких дозах впливає на кінетику продукування інсуліну протягом не дуже тривалого періоду часу та повторно після кожного прийому, та метформін – бігуанід, який стимулює периферичну чутливість тканини до дії інсуліну (підвищення зв'язування інсуліну з рецепторами, посилення ефекту на пострецепторному рівні), регулює всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічує глюконеогенез та відновлює ліпідний обмін, зменшує надмірну вагу тіла у хворих на цукровий діабет з надмірною масою тіла, а також зменшує адгезивність тромбоцитів та чинить фібринолітичну дію; усі ці ефекти пов'язані з покращенням переносимості, простотою застосування та зниженням ризику лактацидемії порівняно з іншими бігуанідами.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег, 125, 12489 Берлін, Німеччина; А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія; Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина

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

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Глібомет, затвердженій наказом МОЗ України №553 від 27.03.2018 Р.н. №UA/7166/01/01

¹. Інструкція для медичного застосування препарату Глібомет[®]

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

UA_Glib_01-2018_V1_Press. Матеріал затверджено: 16.04.2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- **Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³**
- **Широкій вибір доз та форм¹⁻³**
- **Вироблено в Німеччині¹⁻³**



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 КАПСУЛИ¹⁻³. **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 Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 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 Берлітiон®. **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. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Діабетична автономна нейропатія: основні аспекти патогенезу, діагностики та оптимізація ведення пацієнтів

За оцінками Міжнародної федерації діабету, у 2017 році цукровий діабет (ЦД) був діагностований у 451 млн людей в усьому світі. Крім цього, очікується, що до 2045 р. ця цифра зросте до 693 млн. Проблему загострює ще й той факт, що діагноз ЦД офіційно встановлений лише приблизно в половини фактично хворих. Отже, усі ці люди не отримують належного лікування, що призводить до швидкого прогресування захворювання та розвитку тяжких, загрозливих для життя ускладнень і смерті [1]. Одним із таких ускладнень, яке чи не найбільше впливає на якість життя пацієнтів і при цьому недостатньо добре діагностується та лікується, є діабетична автономна нейропатія (ДАН). Найчастіше це захворювання проявляється симптомами з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [2].

Патогенез

В основі розвитку ДАН лежить ураження периферичної і вегетативної нервової системи гіперглікемією. Цей процес зумовлений складним мультифакторіальним механізмом руйнування клітин нервової тканини та їх відростків, який включає декілька складових:

1. Поліольний шлях.

При його активації внутрішньоклітинна глюкоза перетворюється на сорбітол, що енергозалежним шляхом обмежує активність ферменту

альдозоредуктази, через нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат [3]. Усе це може призвести до осмотичного пошкодження та зменшення активності Na^+/K^+ -АТФ-ази [4]. Ці процеси спричиняють підвищення рівня внутрішньоклітинного оксидативного стресу [5].

2. Гексозамінний шлях.

При цьому фруктоза-6-фосфат перетворюється на глюкозамін-6-фосфат, що обмежує активність ферменту глютамін фруктози-6-фосфат-амідотрансферази.

3. Утворення активних форм кисню.

Реактивні форми кисню (РФК) відіграють важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань через надмірне утворення оксидантів, зниження біодоступності оксиду азоту та антиоксидантних процесів у судинному руслі та нирках [6].

4. Активація діацилгліцерольного та асоційованого з протеїнкіназою-С шляхів.

Активация поліольного шляху та зниження активності Na^+/K^+ -АТФ-ази запускає діацилгліцерольний та асоційований із протеїнкіназою-С шляхи. Останній збільшує активність цитозольної фосфоліпази A_2 і проковує продукцію прозапальних медіаторів, таких як простагландин E_2 , який інгібує клітинну (Na^+/K^+) АТФ-азу [7].

5. Утворення кінцевих продуктів гліколізу.

Гіперглікемія зумовлює утворення кінцевих продуктів гліколізу, представлених глікозильованими сполуками білків та ліпідів, що призводить до зниження окислювально-відновлювальних процесів у нейронах [8].

Сукупність цих біохімічних шляхів, у поєднанні з активацією системи комплементу, утворює кумулятивний каскад, який ініціює та підтримує запальний процес у нейронах, що й спостерігається при ДАН [9].

Класифікація

Вегетативні порушення, спричинені ДАН, поділяють на органоспецифічні та системні. У межах цих груп можна виділити різноманітні клінічні форми ДАН, які представлені в таблиці 1 [10].

Як було зазначено, найпоширенішими проявами ДАН є симптоми з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту.

Серцево-судинна автономна нейропатія (ССАН)

У низці масштабних контрольованих клінічних досліджень було підтверджено, що наявність ССАН достовірно підвищує рівень смертності в пацієнтів із ЦД. Так, згідно з результатами одного з останніх метааналізів середній рівень смертності пацієнтів із ЦД за 5,5 року становить 5%, але цей показник зростає до 27% у пацієнтів з ознаками ССАН [12].

Основні прояви ССАН [11]:

1. Тахікардія в спокої та непереносимість фізичного навантаження.

Рання маніфестація ССАН проявляється саме цими симптомами. Клінічно значимим є те, що в зазначеній категорії пацієнтів відсутня звична реакція ЧСС на фізичне навантаження, наприклад глибоке дихання або проба Вальсальви.

2. Ортостатична гіпотензія.

Зниження систолічного артеріального тиску (САТ) до ≥ 20 мм рт. ст. або діастолічного АТ (ДАТ) до ≥ 10 мм рт. ст. через 3 хв після зміни горизонтального положення тіла на вертикальне визначається як ортостатична гіпотензія. Указаний симптом достовірно підвищує 10-річний ризик смерті в пацієнтів із ЦД. Ортостатична гіпотензія може ускладнюватися:

- утратою добової варіабельності АТ, що супроводжується нічною артеріальною гіпертензією;
- посиленням щоденної варіабельності симптомів при використанні інсуліну, який проковує гіпотензію у пацієнтів з/без ЦД;
- постпрандіальною гіпотензією.

3. Постуральна тахікардія.

4. Безбольова ішемія міокарда.

У дослідженні DIAD аденосиновий стрес-тест із радіонуклідною оцінкою перфузії міокарда виявив ішемію у 22% хворих на ЦД без клінічних проявів стенокардії.

Діагноз ССАН можна встановити за допомогою простих і доволі інформативних тестів [10], представлених у таблиці 2. Принципово, що жоден із цих тестів не дає можливості достовірно діагностувати автономну серцево-судинну нейропатію, їх потрібно оцінювати в комплексі.

Продовження на стор. 8.

Таблиця 1. Клінічні прояви різних форм ДАН	
Форма ДАН	Клінічні прояви
Серцево-судинна нейропатія	• Синусова тахікардія в спокої без синусової аритмії (фіксована ЧСС, монотонна тахікардія). • Погана переносимість фізичних навантажень. • Безбольова ішемія міокарда (безбольовий інфаркт). • Ортостатична гіпотенія. • Раптова зупинка серця (вегетативна денервація), раптова смерть
Респіраторна нейропатія	• Апноє уві сні. • Порушення реакції бронхів на холодне повітря. • Порушення кашльового рефлексу
Судомоторна нейропатія (порушення роботи потових залоз)	• Гіпергідроз або ангідроз (дифузний, локальний – кінцівок, обличчя). • Нічна пітливість, не пов'язана з гіпоглікемією. • Порушення терморегуляції (непереносимість спеки). • Смаковий гіпергідроз (реакція на певні продукти)
Урогенітальна нейропатія	• Діабетична цистопатія (атонія сечового міхура, гіпо- або гіперрефлексія детрузора). • Ерекційна дисфункція. • Порушення еякуляції (ретроградна з безпліддям). • Диспареунія, сухість слизової піхви
Шлунково-кишкова нейропатія	• Дискінезія стравоходу. • Порушення моторики шлунку (гастропарез, пілороспазм). • Порушення моторики кишечника (діарея, закреп). • Діабетична холецистопатія (атонія, гіпомоторна дискінезія жовчного міхура). • Аноректальна дисфункція (нетримання калу)
Нейропатія мозкового шару наднирників	• Зникнення передвісників гіпоглікемії
Порушення реакції зіниць	• Зменшення діаметру зіниці. • Зниження або зникнення спонтанних осциляцій зіниці. • Сповільнення реакції зіниці на світло. • Порушення сутінкового зору
Порушення симпатичної іннервації	• Симпаталгія
Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень.	

Таблиця 2. Тести для визначення діагнозу ССАН	
Тип дослідження	Показники
Циркадний індекс (відношення середньої денної та нічної ЧСС; норма – 1,24-1,44)	Визначають на основі даних добового моніторингу ЕКГ за Холтером. Оцінюють: середньодобові параметри ЧСС; середні значення денної і нічної ЧСС; вираховують різницю між денними та нічними значеннями інтервалу R-R
Ортостатична проба (норма відхилення рівнів: САТ -15 до 0 мм рт. ст.; ДАТ -5 до 5 мм рт. ст.; ЧСС 0-20 уд./хв)	Вимірюють пульс і АТ після перебування пацієнта в горизонтальному положенні протягом 10 хв, через 3 хв – у вертикальному положенні. Вираховують різницю між показниками
Тест «глибокого дихання» в якому визначають КСА: (норма $\geq 1,2$)	Хворий має глибоко дихати (6 вдихів/хв) під час безперервного моніторингу ЧСС. Вимірюють найдовший інтервал R-R під час видиху (R-Rвд) і найкоротший інтервал R-R під час вдиху (R-Rвд). Вираховують середню по 6 циклах КСА: $\text{КСА} = \text{R-Rвд} / \text{R-Rвд}$
Проба Вальсальви (норма $\geq 1,4$)	Хворий через трубку з мундштуком нагнітає в манометрі тиск 40 мм рт. ст. протягом 15 с, у цей час у хворого вимірюють ЧСС. Процедура повторюють тричі. При цьому треба слідувати, щоби тиск нагнітався легенями, а не ротом. Вимірюють найкоротший інтервал R-R у період напруження (R-Rнапр) і найдовший інтервал R-R під час вдиху (R-Rвдп): коефіцієнт Вальсальви = $\text{R-Rвдп} / \text{R-Rнапр}$
Примітки: КСА- коефіцієнт синусової аритмії; ЕКГ – електрокардіографія.	

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін* 1-4
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції²
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач®

СТАРТ



ТРЕСІБА®

Інсулін деглудек:
для подолання
гіпоглікемії

42%

**ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ
НІЧНИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРЕСІБА®**

порівняно з гларгін-100⁵
у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу
згідно дослідження SWITCH²

✓ При однаковому рівні контролю глікемії³

Гларгін-100 — інсулін гларгін 100 од/мл.





РАЙЗОДЕГ® —

БАЗАЛ+ інсулін
(деглудек та аспарт)
в одній шприц-ручці
для старту
та інтенсифікації
інсулінотерапії



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):*****

Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015
Склад: діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування** Тресіба® ФлексТач® – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болісним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендують оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто – гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто – ліпідистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2 °C - 8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °C - 8 °C. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду:** 08.05.2019

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®):*****

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.03.2015 № 182. Реєстраційне посвідчення № UA/14281/01/01.
Склад: діючі речовини: інсулін деглудек, інсулін аспарт; 1 мл розчину (100 ОД/мл) містить 70 ОД (еквівалентно 2,56 мг) інсуліну деглудек, 30 ОД (еквівалентно 1,05 мг) інсуліну аспарт. 1 попередньо наповнена шприц-ручка, що містить картридж ємністю 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек/інсуліну аспарт. Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. **Допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, натрію хлорид, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії. Код АТХ A10A D06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування** Препарат Райзодег® ФлексТач® — розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії — деглудек та прандіального інсуліну швидкої дії — аспарт. Препарат можна вводити один або два рази на добу з основним прийомом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болісним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої/швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у випадку з іншими препаратами інсуліну, корекція дози може також потребуватися при зміні пацієнтами фізичної активності або звичного раціону харчування, при супутніх захворюваннях. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базуються на даних клінічних досліджень та класифікованих за частотою та класами систем органів згідно MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто — гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** невідомо частота — ліпідистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °C–8 °C. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду:** 29.11.2017 р.

Посилання:
1. DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, ET AL. 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 2018; DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®). 3. WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAYKIN L, DE LA ROSA R, HANDELSMAN Y, TROESEN L, KVEST K, NORWOOD P. EFFECT OF INSULIN DEGLUCED VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SWITCH 2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):45–56. 4. LANE W, BAILEY TS, GERETY G, GUMPRECHT J, PHILIS-TSIMIKAS A, HANSEN CT, NIELSEN TSS, WARREN M. EFFECT OF INSULIN DEGLUCED VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: THE SWITCH 1 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):33–44.

* Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордиск®. *** Тресіба® — інсулін деглудек (технологія рДНК) для підшкірного введення. **** Райзодег® — 70% інсулін деглудек та 30% інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



UKR-TR-RYZ-19-07-2019

Райзодег® ФлексТач®: нові можливості інтенсифікації інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Із 31 жовтня по 2 листопада в Одесі, у рамках щорічного циклу регіональних заходів, відбулося засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Ця подія, як і завжди, виявилася дуже актуальною не лише для сімейних лікарів і ендокринологів, але й для хірургів і неврологів, які частіше стикаються з пацієнтами вже на етапі лікування ускладнень. У присутніх була нагода прослухати лекції провідних фахівців у галузі ендокринології, взяти участь у майстер-класах, практичних розборах, дискусіях та відчутти атмосферу неформального спілкування. Значна частина засідання була присвячена інноваціям в галузі діабетології. Керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова у своїй доповіді навести найновіші дані про застосування препарату Райзодег® ФлексТач® (RYZODEG® FlexTouch®), представлений на ринку України компанією «Ново Нордіск» (Данія).

— Цей лікарський засіб є універсальним серед аналогових інсулінів, оскільки поєднує в одному шприці базальний інсулін деглюдек (70%) та інсулін ультракороткої дії аспарт (30%). Така комбінація дає можливість впливати на всі ланки патогенезу цукрового діабету (ЦД) завдяки поєднанню переваг кожної з форм аналогового інсуліну.

Деглюдек

- Тривалість дії понад 42 години.
- Безпека застосування у хворих із серцево-судинними захворюваннями, підтверджена результатами контрольованих клінічних досліджень.
- Знижений ризик гіпоглікемії.
- Можливість введення в зручний для пацієнта час, що прямує впливає на комплаєнс.
- Дозволений у дітей із першого року життя.
- Міжнародний досвід застосування становить 7 років.

Аспарт

- Діє вдвічі швидше та за короткий час, ніж людський інсулін.
- Знижує ризик виникнення гіпоглікемії.
- Може вводиться як до, так і після прийому їжі.
- Дозволений у дітей із 2 років.
- Міжнародний досвід застосування становить 20 років.

Позитивне співвідношення ефективності та безпеки препарату Райзодег® ФлексТач® було підтверджене в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу. Призначення інсулінотерапії та її наступна інтенсифікація саме в пацієнтів із ЦД 2 типу є особливо дискусійним та проблематичним питанням лікування діабету.

Прогресування ЦД 2 типу, крім стійкої інсулінорезистентності, зумовлене такими патогенетичними механізмами [1]:

- зниженням функції β -клітин та секреції інсуліну;
- зростанням гіперглікемії як натще, так і у відповідь на прийом їжі.

У дослідженні EU-TREAT вивчалася потреба в болюсному та базальному інсуліні в пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу. У пацієнтів з ЦД 1 типу співвідношення було практично однаковим, тоді як у пацієнтів з ЦД 2 типу потреба в болюсному інсуліні, порівняно з базальним, була значно вищою [2].

Це пояснюється патофізіологічними особливостями гіперглікемії при ЦД 2 типу. Постпрандіальна гіперглікемія в цій категорії пацієнтів зумовлена втратою першої фази секреції. При цьому, на відміну від здорових людей, у пацієнтів із ЦД 2 типу у відповідь на вуглеводне навантаження продовжується синтез ендогенної глюкози, а рівень глюкагону залишається високим, що й спричиняє резистентність гіперглікемії [3].

У дослідженні DECODE, яке тривало 10 років і в яке було включено 25 тис пацієнтів, було встановлено асоціацію між рівнем глікемії і серцево-судинною смертністю. Woerle H.J. зі співавторами вивчали вплив цільової глікемії натще чи постпрандіальної глікемії на частоту досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Рівня $HbA_{1c} \leq 7\%$

досягали 94% пацієнтів із рівнем глюкози після прийому їжі $\leq 7,8$ ммоль/л, тоді як нормоглікемія натще корелювала з цільовим рівнем HbA_{1c} лише в третині пацієнтів [4,5].

Таким чином, контроль постпрандіальної глікемії є ключовим у досягненні цілей лікування. У разі якщо рівень HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 2 типу вище цільового, незважаючи на комбіновану терапію 2-3 пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП), необхідно інтенсифікувати лікування ін'єкційними препаратами відповідно до алгоритму (рис.) [6].

Згідно з консенсусом ADA/EASD інтенсифікація інсулінотерапії необхідна всім пацієнтам із ЦД 2 типу, які отримують базальний інсулін (зазвичай із ПЦЗП) за відсутності контролю HbA_{1c} ; незважаючи на досягнення цільового рівня глюкози натще (або дози інсуліну $>0,5$ од/кг/день), необхідно знижувати постпрандіальну глікемію за допомогою прандіального інсуліну або аРГПП-1. Є два способи зробити це [7]:

1. Перейти на 2 ін'єкції комбінованого інсуліну.
2. Додати 1 ін'єкцію болюсного інсуліну перед найбільшим прийомом їжі, а в разі неефективності — додати ≥ 2 ін'єкції болюсного інсуліну (базально-болюсний режим — Б-Б режим).

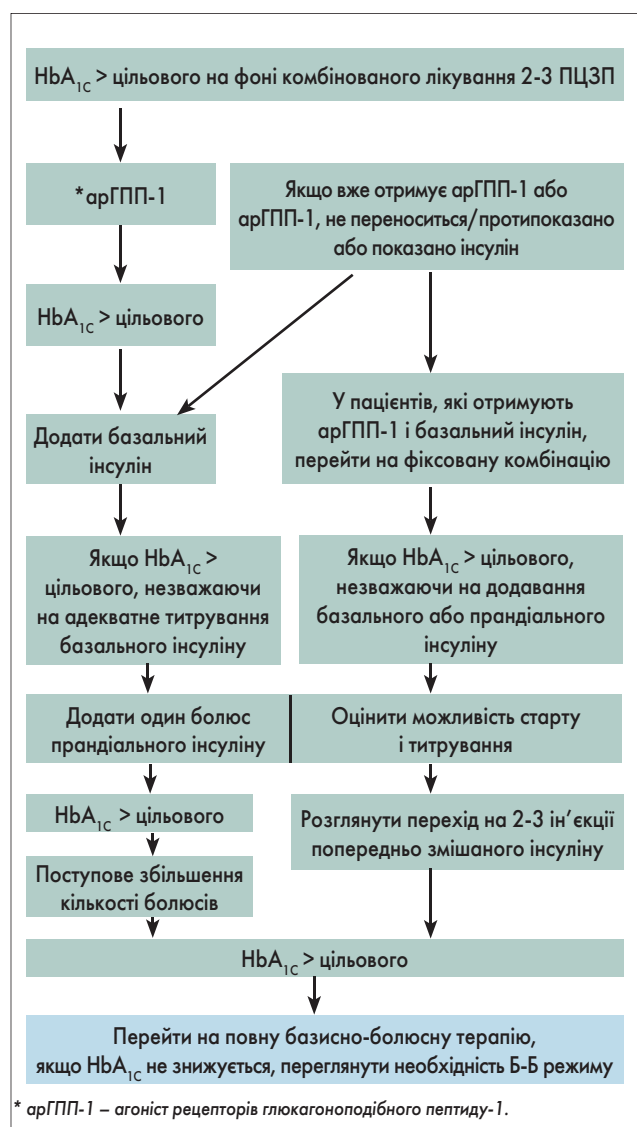


Рис. Алгоритм інтенсифікації лікування ін'єкційними препаратами пацієнтів із ЦД 2 типу



Л.К. Соколова

Препарат Райзодег® ФлексТач® є ідеальним засобом на кожному етапі інтенсифікації інсулінотерапії, незважаючи на обрану лікувальну тактику. Пацієнти можуть бути переведені на Райзодег® ФлексТач® у тій самій добовій дозі базального інсуліну, яку вони отримали напередодні. Титрування дози також не викликає труднощів. Основою є показник середнього рівня глюкози натще за результатами 3 вимірювань:

- показник вище цілі — + 2 ОД;
- ціль досягнута — доза не змінюється;
- показник нижче цілі — - 2 ОД.

Запорукою успішної інтенсифікації інсулінотерапії препаратом Райзодег® ФлексТач® є розуміння того, що саме маєтись на увазі, коли йдеться про найбільший прийом їжі. Із клінічної точки зору — це страва, яка містить найбільшу кількість вуглеводів. У різні дні найбільший прийом їжі може припадати на різні періоди доби, тому в пацієнта має бути змога самому обирати час введення інсуліну та змінювати його. Таку можливість надає препарат Райзодег® ФлексТач®.

Ефективність і безпека комбінації деглюдеку та інсуліну аспарт у пацієнтів із ЦД 2 типу вивчалася в рандомізованому контрольованому відкритому паралельному дослідженні, де Райзодег® ФлексТач® порівнювався з інсуліном гларгін (IGlar). Учасники були випадковим чином розділені на 2 групи, перша з яких (n=266) отримувала Райзодег® ФлексТач® (IDegAsp), а друга (n=264) — IGlar. Потім учасники розпочали 26-тижневу фазу додаткового лікування (IDegAsp, n=192; IGlar, n=221).

Первинною кінцевою точкою була зміна показників HbA_{1c} від вихідних на 26-й тиждень лікування. Через 26 і 52 тижні середні значення HbA_{1c} знизилося до аналогічних рівнів в обох групах. Через 52 тижні середня оціночна різниця в лікуванні становила -0,08% (95% ДІ: -0,26, 0,09), що підтверджувало не меншу ефективність IDegAsp проти IGlar, оцінену на 26-му тижні. Через 52 тижні в обох групах лікування спостерігалася однакове зниження середнього рівня глюкози плазми натще. Частота підтверджених гіпоглікемічних епізодів була на 86% вищою ($p<0,0001$), а частота нічної гіпоглікемії — на 75% нижчою ($p<0,0001$) для учасників групи IDegAsp порівняно з групою IGlar. Частота підтвердженої нічної гіпоглікемії була вищою в групі IGlar, тоді як загальна та добова гіпоглікемія була вищою в групі IDegAsp — це пояснювалося тим, що засіб використовували не під час основного прийому їжі, без урахування індивідуальних потреб пацієнта [8].

У ще одному масштабному 26-тижневому мультицентровому дослідженні в Азії вивчали

Продовження на стор. 6

Райзодег® ФлексТач®: нові можливості інтенсифікації інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 5.

ефективність і безпеку IDegAsp у порівнянні з двофазним інсуліном аспарт 30 (BIAsp 30) у дорослих пацієнтах з ЦД 2 типу, який недостатньо контролювався базальним інсуліном, що використовувався 1 або 2 рази на добу [9].

Учасники (середній вік становив 59,8 року, HbA_{1c} – 8,4%, рівень глюкози натще – 7,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) – 25,4 кг/м²) були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у 2 групи. Перша група (n=282) отримувала 2 рази на день IDegAsp, друга (n=142) – BIAsp 30. Учасники обох груп продовжували лікування метформіном.

Інсуліни вводили одночасно зі сніданком та основним вечірнім прийомом їжі, титруючи дозу кожен раз на основі цільового рівня глюкози плазми крові 4–5 ммоль/л. Рівень глюкози пацієнти вимірювали самостійно.

Учасники групи IDegAsp досягли первинної кінцевої точки (середньої зміни HbA_{1c}) аналогічно з групою BIAsp 30 (розрахункова різниця між методами лікування (ETD) IDegAsp-BIAsp 30: 0,05%; 95% ДІ -0,10; 0,20). IDegAsp ефективніше знижував рівень глюкози в плазмі натще (ETD -1,06 ммоль/л, 95% ДІ -1,43; -0,70; $p<0,001$), з меншою середньодобовою дозою інсуліну (0,79 ОД/кг у порівнянні з 0,99 У/кг, розрахунковий відносний ризик (RR) 0,79; 95% ДІ 0,73; 0,85; $p<0,0001$). Рівні загальної підтвердженої та симптомної гіпоглікемії були зіставні для обох режимів лікування, тоді як частота підтвердженої нічної гіпоглікемії чисельно ($p=ns$) виявилася нижчою в пацієнтів групи IDegAsp. Протягом підтримувального періоду лікування

спостерігалася тенденція ($p=ns$) до зниження ризику гіпоглікемії в учасників групи IDegAsp.

Отже, було підтверджено, що IDegAsp у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу ефективно покращує тривалий глікемічний контроль порівняно з BIAsp 30 та забезпечує більш ефективне зниження рівня глюкози плазми натще при використанні меншої дози інсуліну, а також рідше викликає нічні гіпоглікемії [9].

Аналогічні результати було отримано в ході метааналізу 5 контрольованих рандомізованих 26-тижневих відкритих досліджень (фаза III), в яких IDegAsp двічі на день (n=1111) порівнювали з одним із двох препаратів: двофазним інсуліном аспарт 30 (BIAsp 30) двічі на день (n=561) або інсуліном деглюдек (IDeg) 1 раз на день + IAsp (n=136). Дані пацієнтів були стратифіковані відповідно до початкового рівня HbA_{1c} або глюкози плазми крові натще, а також за тривалістю діабету або ІМТ [10].

Рівні HbA_{1c} були аналогічними для IDegAsp і препаратів порівняння за всіма початковими характеристиками (HbA_{1c} , тривалість діабету чи ІМТ) та категоріями груп. Значно нижчий рівень глюкози плазми крові натще спостерігався в групі IDegAsp проти препаратів порівняння за всіма початковими характеристиками.

Цільовий рівень глюкози досягався при використанні статистично значуще менших доз інсуліну IDegAsp проти препаратів порівняння. Також у пацієнтів групи IDegAsp набагато рідше реєстрували епізоди загальної підтвердженої та нічної гіпоглікемії.

Таким чином, комбінація аналогових інсулінів, представлена в препараті Райзодег® ФлексТач®, ефективність і безпека якого підтверджені дослідженнями високого ступеня доказовості, дає можливість полегшити процес ініціації та інтенсифікації

інсулінотерапії при ЦД 2 типу. Це забезпечується простою режиму застосування, контролем рівня глікемії як натще, так і після їжі, меншою добовою дозою, точністю дозування та зниженням ризику гіпоглікемії, зокрема й нічних. Усі ці переваги забезпечують можливість індивідуалізувати ведення пацієнта з ЦД і досягти основних цілей лікування – покращання якості життя та зниження частоти розвитку ускладнень.

Література

1. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prim Care. 1999 Dec;26(4):771-89.
2. Thorsten Siegmund, Nikolaos Tentolouris, Soren T. Knudsen, Annunziata Lapolla et al. and for the EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar; 20(3):689-697.
3. Asimina Mitrakou, David Kelley, Thiemo Veneman et al. Contribution of Abnormal Muscle and Liver Glucose Metabolism to Postprandial Hyperglycemia in NIDDM. Diabetes 1990 Nov; 39(11):1381-1390.
4. Woerle H.J., Neumann C., Zschau S., Tenner S. et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Aug;77(2):280-5. Epub 2007 Jan 22.
5. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018 Sep; dci180033.
6. Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse 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.
7. Ajay Kumar, Edward Franek, Jonathan Wise et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016; 11(10): e0163350.
8. Kaneko S., Chow F., Choi D.S., Taneda S. et al. BOOST: Intensify All Trial Investigators. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Jan;107(1):139-47.
9. Martin Haluzik, Greg Fulcher, Thomas R. Pieber et al. The co-formulation of insulin degludec and insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal hypoglycaemia, independent of baseline glycated haemoglobin levels, disease duration or body mass index: A pooled meta-analysis of phase III studies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018 Jul; 20(7):1585-1592.

Підготувала Ганна Кирпач



ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

ЛМТ

ЕФ

Генеральний партнер:

Canon

19–21 травня 2020 року

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Виставковий центр АССО International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

PRO/BIOTIC

PRO/PRE BIOTIC 2020
II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ

21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ

PRO/PRE BIOTIC 2020 – це:

- ☑ Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- ☑ Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- ☑ Колаборація міжнародного та вітчизняного досвідів з питань використання про- та пребіотиків.
- ☑ 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- ☑ Доповіді від провідних українських експертів.
- ☑ Більше 25 наукових доповідей, **БЕЗ РЕКЛАМИ.**

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ
НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- ☑ Педіатрія та сімейна медицина
- ☑ Гінекологія, акушерство та неонатологія
- ☑ Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- ☑ Дієтологія
- ☑ Алергологія та імунологія
- ☑ Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ:

WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA

☎ +38 099 018 73 69, Сніжана

BRUNO POT
(Brussels)

ARTHUR OUWEHAND
(Finland)

MARIYA PETROVA
(Belgium)

ALOJZ BOMBA
(Slovakia)

MAGALI COTDAILLAT-SIMMONS
(France)

HANS VERSTRAELLEN
(Belgium)

GORAN HAUSER
(Croatia)



НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ представляет новый доклад о глобальной табачной эпидемии

Многие государства достигли заметных успехов в борьбе против табака: на сегодня 5 млрд человек, вчетверо больше, чем 10 лет назад, проживают в странах, где действует запрет на рекламу табачных изделий, на упаковках размещаются наглядные предупреждения о вреде табака и принимаются другие эффективные антитабачные меры. Однако, как показано в новом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), многие страны до сих пор недостаточно активно реализуют политики, способные уберечь жизнь людей от табачной угрозы, в том числе меры по оказанию помощи желающим отказаться от табака.

В седьмом Докладе ВОЗ о глобальной табачной эпидемии анализируются усилия стран по осуществлению наиболее эффективных мер, которые предусмотрены Рамочной конвенцией ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ) и эффективность которых в плане снижения спроса на табак является доказанной.

Известно, что такие меры, к числу которых относится пакет MPOWER, спасают жизнь и экономят финансовые ресурсы благодаря снижению расходов на здравоохранение. Впервые доклад о MPOWER был представлен в 2007 г. и имел целью побудить правительства осуществлять 6 согласующихся с РКБТ ВОЗ стратегий по борьбе с табаком:

- Monitor – мониторинг и политика предупреждения потребления табака;
- Protect – защита людей от табачного дыма;
- Offer – помощь в целях прекращения курения;
- Warn – предупреждение об опасностях, связанных с табаком;
- Enforce – обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий;
- Raise – повышение налогов на табачные изделия.

Основное внимание в последнем докладе уделено прогрессу, достигнутому странами в деле оказания помощи желающим отказаться от табака. Доклад был представлен в Бразилии – второй после Турции стране, добившейся самых высоких показателей реализации всего комплекса мер MPOWER.

В настоящее время в этой области происходят позитивные сдвиги: в государствах, где предоставляются комплексные услуги желающим отказаться от табака, проживает 2,4 млрд человек (на 2 млрд больше, чем в 2007 г.). Вместе с тем только 23 страны выполняют это в соответствии с требованиями передовой практики.

Услуги для желающих отказаться от табака включают общенациональные бесплатные телефонные линии помощи, мобильные службы, позволяющие охватить более широкую аудиторию при помощи технологий сотовой связи, консультирование в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и покрытие расходов на никотинзаместительную терапию.

В докладе, подготовленном при финансовой поддержке Благотворительного фонда Блумберга, показано, что, хотя максимальных показателей в реализации политики по поддержке отказа от табака добились только 23 страны, еще 116 государств предоставляют такие услуги на условиях полного или частичного покрытия расходов в отдельных учреждениях здравоохранения либо в большинстве из них, а еще 32 предлагают эти услуги, но не покрывают расходы на их оказание, что говорит о высоком запросе на помощь при отказе от табака.

В большинстве стран доля потребителей табака также снижается, но в результате роста населения общая численность потребителей остается, как и прежде, высокой. Оценочная численность курильщиков в настоящее время составляет 1,1 млрд, из них 80% проживают в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД).

По сравнению с предыдущим Докладом ВОЗ о глобальной табачной эпидемии (2017) в докладе 2019 г. содержится ряд новых выводов:

- 36 стран добились самых высоких показателей реализации MPOWER;
- более половины населения мира – 3,9 млрд человек, живущих в 91 стране, – защищены крупными наглядными предупреждениями, соответствующими всем рекомендованным характеристикам, благодаря чему эта мера MPOWER охватывает самую большую долю глобальной популяции и наибольшее число государств;
- законодательные требования о размещении крупных наглядных предупреждений установлены в 14 странах, в последние 2 года эта мера MPOWER распространяется быстрее всего;
- больше всего вырос охват населения такой мерой, как налогообложение табачных изделий, – почти вдвое, с 8% в 2016 г. до 14% в 2018 г. Тем не менее по сравнению с другими мерами MPOWER налогообложение, оставаясь наиболее эффективным способом сокращения потребления табака, по-прежнему охватывает наименьшую долю населения;
- из 5 млрд людей, защищенных по крайней мере одной мерой политики MPOWER, 3,9 млрд живут в СНСД (что соответствует 61% населения СНСД);
- в 59 странах, 49 из которых относятся к СНСД, пока не введено ни одной меры MPOWER, соответствующей самым высоким требованиям;
- 17 из 34 стран с низким уровнем дохода на сегодня реализовали хотя бы одну меру MPOWER в соответствии с критериями наилучшей практики (в 2007 г. таких стран было всего 3), и это говорит о том, что уровень дохода не является препятствием к освоению передовых методов борьбы с табаком.

Заявление по вопросам контроля и надзора за деятельностью по редактированию генома человека

18-19 марта состоялось заседание Консультативного комитета экспертов ВОЗ по контролю и надзору за деятельностью по редактированию генома человека.

На этом заседании Комитет вынес временную рекомендацию генеральному директору ВОЗ, заявив, что «в данный момент было бы безответственно проводить клинические исследования технологий редактирования генома зародышевой линии человека».

ВОЗ поддерживает данную временную рекомендацию и предлагает регуляторным органам и комитетам по этике воздержаться от выдачи разрешений в отношении заявок на клиническое применение результатов подобных работ.

«Редактирование генома зародышевой линии человека порождает уникальные и беспрецедентные сложности этического и технического характера, – отметил генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус. – Я согласился с временными рекомендациями Консультативного комитета экспертов ВОЗ, согласно которым регуляторные органы всех стран не должны санкционировать дальнейшее продвижение в этой области, пока возможные последствия не будут надлежащим образом изучены».

Консультативный комитет экспертов ВОЗ рассматривал данный вопрос и в ходе заседания в Женеве (26-28 августа), оценив, среди прочего, эффективные инструменты контроля, предназначенные для предотвращения и противодействия безответственному и неприемлемому использованию эмбрионов с отредактированным геномом для инициирования человеческой беременности.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новое лечение осложненных инфекций мочевыводящих путей и внутрибрюшных инфекций

17 июня Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Рекарбрио (имипенем, циластатин и релабактам) – антибактериальный лекарственный препарат для лечения взрослых с осложненными инфекциями мочевыводящих путей и осложненными внутрибрюшными инфекциями.

«FDA по-прежнему сосредоточено на содействии разработке безопасных и эффективных новых антибактериальных препаратов, чтобы дать пациентам больше возможностей для борьбы с серьезными инфекциями, – заявил Эд Кокс, директор отдела антимикробных продуктов Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Важно, чтобы использование Рекарбрио было зарезервировано для ситуаций, когда альтернативные антибактериальные препараты отсутствуют либо доступ к ним ограничен».

Безопасность препарата оценивали в исследовании с участием 298 взрослых пациентов. Наиболее частые побочные реакции включали тошноту, диарею, головную боль, лихорадку и повышение уровня печеночных ферментов.

Рекарбрио получил статус QIDP (Qualified Infectious Disease Product – квалифицированный продукт для инфекционного заболевания), который присваивается антибактериальным и противогрибковым лекарственным препаратам, предназначенным для лечения серьезных или жизнеугрожающих инфекций. В рамках QIDP препарату был предоставлен приоритетный обзор, в соответствии с которым решение об одобрении принимают в течение более короткого периода времени.

Препарат производит компания Merck & Co. Inc.

FDA одобрило первые генерики препарата Лирика

22 июля FDA одобрило сразу несколько генериков препарата Лирика (прегабалин) для лечения нейропатической боли, связанной с диабетической периферической нейропатией, постгерпетической невралгии, в качестве дополнительного средства при парциальных судорогах у пациентов в возрасте ≥17 лет, фибромиалгии и нейропатической боли, связанной с повреждением спинного мозга.

«Одобрение генериков такого широко используемого препарата, как прегабалин, является примером приверженности FDA к расширению доступа пациентов к недорогим высококачественным непатентованным лекарствам, – сказала Джанет Вудкок, директор Центра FDA по оценке лекарственных средств и исследований. – FDA требует, чтобы непатентованные лекарства соответствовали строгим научным стандартам и стандартам качества. Выведение на рынок безопасных и эффективных генериков позволяет предоставить пациентам больше возможностей для лечения, что является приоритетом FDA».

Прегабалин имеет возможные побочные риски, в том числе риск развития ангионевротического отека (отек горла, головы и шеи), который может быть связан с опасным для жизни респираторным нарушением, требующим неотложного лечения. Кроме того, на фоне приема препарата могут возникнуть реакции гиперчувствительности, такие как крапивница, одышка и хрипы. Одновременное назначение препаратов прегабалина с препаратами тиазидионина может вызывать образование периферических отеков. Прегабалин также может вызывать головокружение и снижать концентрацию внимания.

Наиболее распространенными побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях с участием взрослых, были головокружение, сухость во рту, нарушение зрения, увеличение веса и трудности с концентрацией внимания.

FDA предоставило разрешения на выпуск генерика Лирики компаниям Alembic Pharmaceuticals, Alkem Laboratories, Amneal Pharmaceuticals, Dr. Reddy's Laboratories, InvaGen Pharmaceuticals, MSN Laboratories Ltd., Rising Pharmaceuticals, Inc., Sciegen Pharmaceuticals Inc. и Teva Pharmaceuticals.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Діабетична автономна нейропатія: основні аспекти патогенезу, діагностики та оптимізація ведення пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 3.

Шлунково-кишкова нейропатія (ШКН)

Показники поширеності ШКН у пацієнтів із ЦД широко варіюють в різних дослідженнях і залежать від тривалості, тяжкості та ступеня контролю ЦД. У різноманітних популяційних дослідженнях поширеність гастропарезу в пацієнтів із ЦД варіювала від 1 до 5%, а діареї — від 8 до 12% [13].

ШКН проявляється симптомами [13]:

1. Гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Симптоми не відрізняються від класичного перебігу ГЕРХ та включають печію, регургітацію і, у деяких випадках, кашель.

2. Гастропарезу.

Основні скарги:

- нудота;
- блювання;
- відчуття швидкого насичення їжею;
- метеоризм;
- і/або біль в епігастрії.

3. Діабетичної діареї (рідше — стеатореї).

Основні складові патогенезу діареї в пацієнтів із ЦД:

- посилена моторика тонкого кишечника;
- надмірний ріст бактерій;
- порушення моторики товстого кишечника;
- аноректальна дисфункція — знижений ректальний сенсорний поріг, слабкий внутрішній анальний сфінктер;
- підвищена кишкова секреція;
- екзокринна недостатність підшлункової залози.

У пацієнтів із діабетичною ентеропатією діарея безболісна, водяниста, частіше виникає вночі та може супроводжуватися нетриманням калу.

Діагностичні тести [13] представлені в таблиці 3.

Лікування ДАН

Основна мета лікування — уповільнення прогресування симптомів та покращання якості життя пацієнтів. Загальні рекомендації включають [11]:

1. Контроль рівня глікемії.
2. Відмову від куріння.
3. Контроль рівня АТ.
4. Лікування дисліпідемії.

Медикаментозна терапія, з одного боку, має впливати на основні ланки патогенезу захворювання, а з іншого — зменшувати його клінічні прояви.

Оскільки вагому роль у патогенезі ДАН відіграє оксидативний стрес, повністю виправданим є призначення пацієнтам антиоксидантів. Добре відомим препаратом цієї групи, ефективність та безпека якого продемонстровані в низці контрольованих клінічних досліджень, є тіоктова (α -ліпоєва) кислота (АЛК). АЛК знижує вільні радикали, посилює активність нативних антиоксидантів, захищає дистальні нерви від переокислення

ліпідів та підвищує активність каталази та супероксиддисмутази — усе це сприяє нормалізації порушеного ендоневрального кровотоку й швидкості нервової провідності, що обґрунтовує доцільність застосування АЛК у лікуванні хворих на ДАН [14].

Ефективність і безпека

Позитивний вплив АЛК на моторику товстого кишечника та внутрішньокішковий транзит у хворих на ЦД був показаний на доклінічній моделі [17].

В одному рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи. Перша група отримувала АЛК у пероральній дозі 600 мг/добу протягом перших 12 тиж, а потім 1200 мг/добу протягом наступних 12 тижнів. Друга група отримувала плацебо протягом 24 тижнів. ССАН оцінювали шляхом вимірювання варіабельності серцевого ритму (ВСР). Початкові показники ВСР були порівнюваними в обох групах. Після 24-тижневого періоду дослідники виявили позитивну тенденцію в деяких параметрах ВСР у групі, що приймала АЛК. Стандартні відхилення інтервалів R-R у положенні стоячи збільшилися на 1,87 мс у групі АЛК і зменшилися на -3,97 мс у групі плацебо ($p=0,06$). Спектральна потужність низькочастотного діапазону в положенні стоячи збільшилася на 15,77 мс² у групі АЛК, у групі плацебо — зменшилася на -15,04 мс² ($p=0,08$). Коефіцієнт спектральної потужності низькочастотного діапазону у вертикальному положенні в групі АЛК збільшився на 0,35, у групі плацебо — знизився на -0,42 ($p=0,06$). Не було відмінностей між двома групами щодо частоти побічних реакцій [15].

Аналогічні результати отримали Ziegler та співавт. у рандомізованому подвійному сліпому

Таблиця 3. Тести для визначення діагнозу ШКН залежно від клінічних симптомів

Переважаючі симптоми	Дослідження
ГЕРХ	У більшості випадків діагноз встановлюється клінічно. За наявності «тривожних симптомів» проводиться фіброгастродуоденоскопія. За неефективності інгібіторів протонної помпи застосовують добовий моніторинг pH
Гастропарез	Сцинтиграфія евакуації шлункового вмісту
Діабетична діарея	Проводять ґрунтовну диференціальну діагностику з іншими причинами діареї: • сорбіт у складі спеціалізованих продуктів для хворих на діабет; • метформін; • акарбоза; • непереносимість лактози; • зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози; • целиакія

плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні за участю пацієнтів із ССАН, які не отримували інсулін. Випадковим чином вони були розподілені на 2 групи, одна з яких отримувала АЛК, а інша — плацебо. Оцінка показників ВСР через 4 тиж показала, що АЛК добре переносилася хворими та покращила симптоматику ССАН [16].

Позитивний вплив АЛК на моторику товстого кишечника та внутрішньокішковий транзит у хворих на ЦД було продемонстровано на доклінічній моделі [17].

АЛК німецької якості є активною діючою речовиною препарату Берлітрон®, представлений на фармацевтичному ринку компанією «Берлін-Хемі/А.Менаріні ГмбХ Україна». Берлітрон® випускається у вигляді двох лікарських форм: концентрати 300 ОД та 600 ОД для розчину інфузій та капсули. Ін'єкційні форми особливо зручні в умовах стаціонару, вони нівелюють можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами, які застосовують хворі на ЦД перорально, наприклад цукрознижувальними. Капсули Берлітрон® 600 мають желатинову оболонку, не містять лактозу (на відміну від інших АЛК на ринку України) та забезпечують безперервність лікування та належний комплаєнс в амбулаторних пацієнтів, які завершили лікування в стаціонарі. Таким чином, висока ефективність та безпека цього лікарського засобу, підтверджені результатами клінічних досліджень та довготривалим успішним застосуванням в умовах реальної клінічної практики, робить Берлітрон® оптимальним препаратом для комплексного лікування проявів діабетичної автономної нейропатії.

Література

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.
2. Christina Brock, Birgitte Brock, Anne Grave Pedersen et al. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. World J Diabetes. 2016 Aug 25; 7(16):321-332.
3. Kitada M., Zhang Z., Mima A., King G.L. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. J. Diabetes Investig. 2010;1:77-89.
4. Williamson J.R., Chang K., Frangos M. et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes. 1993;42:801-813.
5. Chung S.S., Ho E.C., Lam K.S., Chung S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. J Am Soc Nephrol. 2003;14:233-236.
6. Paravicini T.M., Touyz R.M. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. Diabetes Care. 2008; 31 Suppl 2:170-180.
7. Koya D., King G.L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes. 1998;47:859-866.
8. Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Creager M.A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation. 2006;114:597-605.
9. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. Nat Rev Endocrinol. 2010;6:94-101.
10. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). РМЖ «Медицинское обозрение» № 11 от 31.05.2017. — С. 822-830.
11. Christopher H. Gibbons. Diabetic autonomic neuropathy. Literature review current through: Sep 2019. | This topic last updated: Mar 12, 2019.
12. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. Diabetes Reviews 1999; 7:342.
13. Thomas Frieling. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract.
14. Victoria Serhiyenko, Ludmila Serhiyenko, Alexandr Serhiyenko. Alpha-lipoic acid and diabetic cardiac autonomic neuropathy. MOJ Public Health. 2019;8(1):8-10.
15. Sol Jae Lee, Su Jin Jeong, Yu Chang Lee et al. Effects of High-Dose α -Lipoic Acid on Heart Rate Variability of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Cardiac Autonomic Neuropathy in Korea. Diabetes Metab J. 2017 Aug; 41(4):275-283.
16. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care. 1997 Mar;20(3):369-73.
17. Kumar M.S., Prashanth K.V. alpha-Lipoic acid ameliorates altered colonic contractility and intestinal transit in STZ-diabetic rats. Indian J Exp Biol. 2004 Mar;42(3):279-82.

Підготувала Ганна Кирпач

3

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +380 (67) 999 65 87 або надсилати резюме на електронну адресу: elvira26122011@gmail.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

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
- 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
- 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
- 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. Пасечнікова**, 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. Феценко**, 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 З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2,
м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Газету віддруковано ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку листопад 2019 р.
Замовлення № 0000006. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14878-3849P 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

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. Генерала Шаповала, 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 – 405 грн
• на 6 місяців – 810 грн
• на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ **38419790**, П/р **UA743510050000026000628915800**
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 – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 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 – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн,
на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія,
алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 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 – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ **38419785**, П/р **UA253510050000026007628853200**
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО **351005**



www.health-ua.com



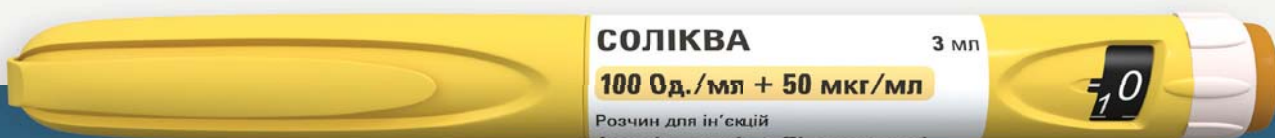
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

0%



**СОЛІКВА – перша комбінація
для кращої компенсації^{1,2}**



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c^{2*}
- Зменшення частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**^{2*}
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**^{2*}
- Краща ШКТ переносимість^{**3}
- Одна ін'єкція на добу³

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 ОД/мл та досягли рівня HbA1c < 7%. ** У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1. 1. Згідно <http://www.driz.com.ua/> станом на 26.09.2019. 2. Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 ОД/мл інсуліну гларгін + 50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018. Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгін та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгін (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижувачем або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгін в комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40)). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгін. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Діабетична автономна нейропатія:

основні аспекти патогенезу, діагностики
та оптимізації ведення пацієнтів

За оцінками Міжнародної федерації діабету, у 2017 році цукровий діабет (ЦД) був діагностований у 451 млн людей в усьому світі. Крім цього, очікується, що до 2045 р. ця цифра зросте до 693 млн. Проблему загострює ще й той факт, що діагноз ЦД офіційно встановлений лише приблизно в половини фактично хворих. Отже, усі ці люди не отримують належного лікування, що призводить до швидкого прогресування захворювання та розвитку тяжких, загрозливих для життя ускладнень і смерті. Одним із таких ускладнень, яке чи не найбільше впливає на якість життя пацієнтів і при цьому недостатньо добре діагностується та лікується, є діабетична автономна нейропатія. Найчастіше це захворювання проявляється симптомами з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту. 3, 8

«Діабетологічний форум експертів» –

інноваційний освітній проект для ендокринологів

1 жовтня в Києві пройшла науково-практична конференція з міжнародною участю та трансляцією на 9 обласних центрів України «Діабетологічний форум експертів». У проекті взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи й кардіологи України, а також, на запрошення, доктор медицини Джордж Грюнбергер (м. Детройт, США), колишній президент Американської асоціації клінічних ендокринологів і канцлер Американського коледжу ендокринології. Основною темою експертного форуму стало обговорення сучасних підходів до обстеження та лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, а також нових Рекомендацій ESC/EASD-2019 з лікування пацієнтів із предіабетом та ЦД і серцево-судинними захворюваннями. 15

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Райзодег® ФлексТач®: нові можливості інтенсифікації інсулінотерапії

у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

На початку листопада в Одесі, у рамках щорічного циклу регіональних заходів, відбулося засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». У присутніх була нагода прослухати лекції провідних фахівців у галузі ендокринології, взяти участь у майстер-класах, практичних розборах, дискусіях та відчутти атмосферу неформального спілкування. Значна частина робочої програми була присвячена інноваціям в галузі діабетології. Керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова у своїй доповіді навела найновіші дані про застосування препарату Райзодег® ФлексТач® (RYZODEG® FlexTouch®), представлений на ринку України компанією «Ново Нордиск» (Данія). 5-6

Новини Європейської ендокринної хірургії

У травні в м. Гранада (Іспанія) пройшла чергова конференція Європейського товариства ендокринних хірургів. Лейтмотивом робочої програми заходу став пошук оптимальних шляхів до забезпечення високоякісної допомоги пацієнтам у галузі ендокринної хірургії з мінімальним ризиком ускладнень. Основний акцент був зроблений на питанні необхідного досвіду ендокринних хірургів, їх навчання та технологічного забезпечення операцій. Розробка оптимальних рішень проводилась із залученням досягнень і думок авторитетних фахівців з усього світу та результатів метааналізу спеціальної літератури. 18-20

Экзокринная панкреатическая недостаточность

при сахарном диабете 1 и 2 типа: необходимо ли лечение?

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы (ПЖ) тесно связаны между собой как анатомически, так и функционально. У пациентов, страдающих диабетом, часто возникают абдоминальные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, диарея, стеаторея и снижение веса. Нарушения экзокринной функции ПЖ, по-видимому, являются частыми осложнениями сахарного диабета (СД). Тем не менее они в большинстве случаев упускаются из виду. В систематическом обзоре подытожена информация относительно распространенности и симптоматики экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) при СД, патомеханизма и сложности диагностики и терапии ЭПН. 24-25

Габор Зсори, Дора Иллес, Виктория Терзин и др. 24-25

α-ліпоєва (тіоктова) кислота

еспа-ліпон

Ключ до зцілення

Розміри для ін'єкцій 25 мл/мл
Для внутрішньом'язового введення
Після попереднього розведення в
0,9 % розчині натрію хлориду

Розміри для ін'єкцій 600
Для внутрішньом'язового введення
Після попереднього розведення в
0,9 % розчині натрію хлориду

Р.Р. МЕДІКАТОРІЯ, ІННОВАЦІЙНИЙ ПРОЕКТ

- НЕЙРОПРОТЕКТОР
- ГЕПАТОПРОТЕКТОР
- АНТИОКСИДАНТ
- ДЕТОКСИКАНТ

Патогенетична терапія діабетичної переферичної та автономної нейропатії

- Чинить нейрозахисну дію^(2, 4, 7, 8)
- Покращує всі види чутливості⁽¹⁻³⁾
- Зменшує іритативно-больовий синдром^(1, 11)
- Скорочує термін загоєння виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи⁽³⁾
- Відновлює рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах^(5, 7)
- Поліпшує варіабельність серцевого ритму^(7, 8)
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень^(1, 2)
- Покращує автономну функцію серця⁽¹⁾

(1) Ziegler D, Geis FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // Diabetes. 1997; 46 Suppl. 2: S24-6.
(2) Прохорова Е.М. Патогенез нервової системи при сахарному діабеті (основи нейродіабетології). — М.: Медицина, 1981. — 236 с.
(3) Парен О.С., Саран О.В., Смирнов Е.М., Лотут Д.П. Результати лікування діабетичної полінейропатії низькою класом у хворих на цукровий діабет // Вісн. 2002; 39 № 4, с. 98-101.
(4) Ziegler D, Hinkeldey M, Rohlfen H et al. // Diabetologia. 1995; 38, 1425-1433.
(5) Шерман А.В. Мультифакторні ефекти альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти (еспа-ліпону) в патогенетичному лікуванні діабетичної полінейропатії та інших патологічних станів // Вісн. 2001; 38 № 5, с. 45-54.
(6) Rasmussen J, Langer J, Marzocchi L et al. Alpha-Lipoic Acid in liver metabolism and disease // Free Radical Biology & Medicine. 1996; vol. 24, № 6, p. 1023-1033.
(7) Бабіченко Н.В., Соколова Л.В., Митрофанов А.М., Кривенький І.М. Альфа-ліпоєва кислота в комплексному лікуванні діабетичної нейропатії // Вісн. фармаколог. та терапії, 1998, том 7.
(8) Золотий П.А. Применение эспа-липона для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения // Фармат. Вісн. 2000; 39 № 6, с. 23-24.
(9) Костянтинівна Соколова Л.В., Овчарук І.В., Сидоренко І.В. // Проблеми ендокринології, 2000, т. 46, № 1, с. 3-7.
(10) Клиническая фармакология / Под ред. Л.В. Золотого. — М.: Медицина, 1978, 608 с.
(11) Akerblom H., Stenlund-Björk G., Wagner H.M. et al. // Neuroendocrinology. 1990; 55, p. 615-622.

esparma
www.esparma.com.ua

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:	ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:
інтерактивні лекції, розгляд	20-22.02.2020 м.Київ
клінічних випадків, майстер-класи	23-25.04.2020 м.Ужгород
ФАХ УЧАСНИКІВ:	18-20.06.2020 м.Івано-Франківськ
ендокринологи, сімейні лікарі,	10-12.09.2020 м.Львів
неврологи, хірурги	29-31.10.2020 м.Одеса

EndoSchool



Тожео*

Інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 ОД/мл в період титрації1**

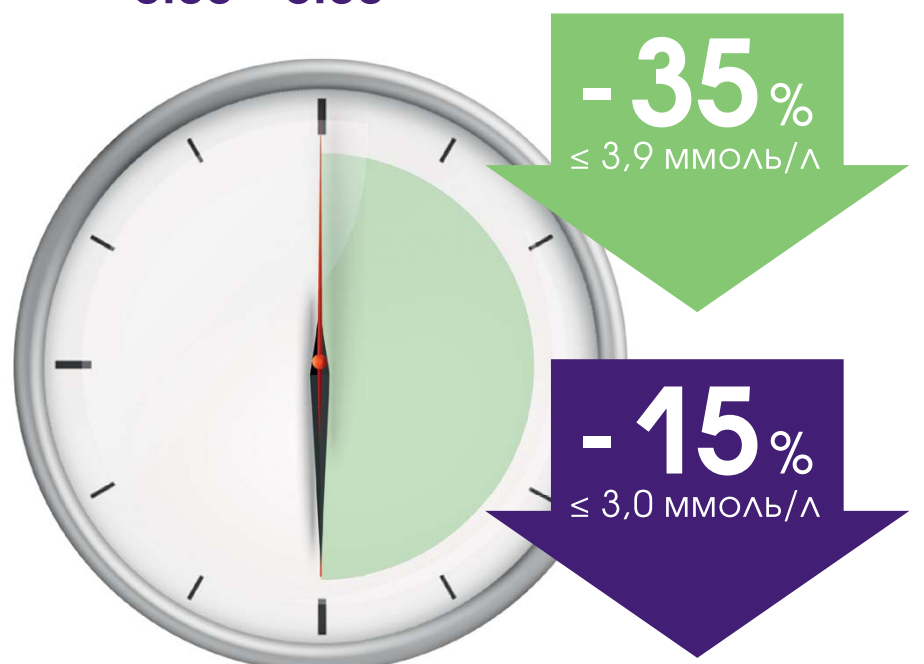


Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

 У будь-який час доби
24 години



 У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGTH. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 ОД/мл та інсуліну деглюдек 100 ОД/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), Наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828, **Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД, інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД, інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): ліпогіпертрофія, нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828, РП №UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGTH Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилиняська, 48-50А.
Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.19.07.0501

Jan. 2019

SANOFI

BRIGTH

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Шляхи поліпшення глікемічного контролю в Україні з урахуванням досвіду референтних країн

30 вересня в Києві відбулася важлива подія для вітчизняної діабетології – засідання Ради експертів. Ключовим завданням заходу став пошук шляхів покращання глікемічного контролю в Україні, тому акцент у доповідях був зроблений саме на практичних аспектах ведення пацієнтів, проблемах, пов'язаних із реімбурсацією, та критеріях призначення різних видів інсуліну. 22

Актуальные вопросы интенсификации инъекционной терапии сахарного диабета 2 типа: расширение границ возможностей

В Киеве, при поддержке компании Санофи Украина, состоялся Совет экспертов, посвященный обсуждению нового подхода к интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Компания Санофи — мировой лидер в области различных медицинских решений, уже многие годы активно выступающий за внедрение новых научных открытий и международных стандартов в клиническую практику с целью повышения качества жизни пациентов. 26-27

Препарати сульфонілсечовини: аспекти застосування в клінічній практиці

Сьогодні в менеджменті цукрового діабету (ЦД) 2 типу застосовуються численні протидіабетичні засоби з різноманітними механізмами дії: препарати сульфонілсечовини (ПС), глініди, тіазолідиндіони, бігуаніди, інгібітори альфа-глюкозидази, а також інкретиноміметики: інгібітори діпептидилпептидази-4 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. ПС використовуються в лікуванні ЦД 2 типу вже понад 50 років і, незважаючи на різноманітність сучасних цукрознижувальних засобів, залишаються одними з найбільш застосовуваних протидіабетичних препаратів. Ймовірно, це зумовлено їхньою невисокою вартістю та доступністю комбінованих із метформіном форм. Разом із тим прийом ПС асоціюється з більшою поширеністю епізодів гіпоглікемій та підвищеним кардіоваскулярним ризиком, особливо в осіб старшого віку. У матеріалі розповідається про результати досліджень застосування ПС, їхній механізм дії та вплив на контроль глікемії. 38-39

Використання прегабаліну в лікуванні діабетичної нейропатії з больовим синдромом: огляд клінічних досліджень

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – це захворювання, яке характеризується ураженням нервів верхніх і нижніх кінцівок і виникає зазвичай на тлі цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу. Приблизно 30-40% хворих на ЦД мають ДПН, причому кількість таких пацієнтів буде зростати, із прогнозованим зростанням кількості хворих на діабет. Діабетична нейропатія з больовим синдромом (ДНБС, painful diabetic neuropathy, рDPN) є виснажливим ускладненням ЦД, яке негативно впливає на якість життя пацієнта та вважається викликом для лікарів різних закладів охорони здоров'я. У лікуванні пацієнтів із ДНБС препаратом першої лінії є прегабалін, який забезпечує адекватне зменшення болю та має добрий профіль безпеки. Крім цього він є ефективним у терапії таких супутніх розладів у пацієнтів із ДНБС, як тривога та порушення сну. А втім, необхідне подальше вивчення ефективності та механізмів впливу прегабаліну на відчуття тривоги та розлади сну для відбору тих пацієнтів, які будуть мати максимум користі від призначення згаданого препарату.

Shazli Azmi, Kariem T. El-Hadd, Andrew Nelson, Adam Chapman та ін. 44

14-16 квітня 2020 року



МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Виставковий центр ACCO International
м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б станція метро «Шулявська»
Організатори

23-25 вересня 2020 року



ХІІІ МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABComplex
АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99
lab@lmt.kiev.ua
labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю
«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»



(1852-1939)

ХІХ Данилевські читання

27-28 лютого 2020 року, м. Харків

Пріоритетні програмні питання:

- ✓ чинники і механізми формування ендокринопатій;
- ✓ епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози;
- ✓ сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих з ендокринною патологією;
- ✓ удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Оргкомітет:

Контактні телефони:
(057) 700-45-39, (057) 700-45-42;
тел./факс: (057) 700-45-38

Контактні особи:

Козаков Олександр Вікторович,
тел. +38-067-571-86-00
Зубко Михайло Іванович,
тел. + 38-067-919-01-27



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 зниження відносного ризику смерті від СС3 у дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу, що недостатньо контролюється (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 включав засоби, що впливають на серцево-судинну систему та глюкозо-знижуючі ліки, що призначалися на розсуд лікарів.^{†‡} [§] Емпагліфлозин в порівнянні з плацебо як доповнення до стандартної терапії.[§] [§] СС – серцево-судинний, метформін НСІ – 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;3, 363-9.

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; натрію кроскармеллоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (гіпомелоза 2910, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E172)). 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 A10B K03. 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 гіпоглікемічними 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 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 рШКО > 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. нижче і розділ «Особливості застосування»). Коли емпагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини або інсуліну в низьких 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 у один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. * Найбільш частою 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 рідко (< 1/10 000) та невідомі (не 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. РП, 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: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006; склад: плівкової оболонки Opadry® Purple 02B200006: гіпомелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), тальк; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ A10B D20. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу при неадекватності 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 загальну 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 у комбінації з сульфонілсечовиною та/або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини та/або інсуліну в низьких дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). * Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції статевих органів та часті 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 Еллас А. Е., Греція. РП, 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 помилки при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV_JocaL_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com
Представництво «Берінгер Інгельхайм РЛВ 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**

«Діабетологічний форум експертів» — інноваційний освітній проект для ендокринологів



1 жовтня в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю та трансляцією на 9 обласних центрів України «Діабетологічний форум експертів». У проєкті взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи й кардіологи України, а також, на запрошення, доктор медицини Джордж Грюнбергер (м. Детройт, США), колишній президент Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ – найбільша у світі організація клінічних ендокринологів) і канцлер Американського коледжу ендокринології. Основною темою експертного форуму стало обговорення сучасних підходів до обстеження та лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, а також нових Рекомендацій ESC/EASD-2019 з лікування пацієнтів із предіабетом та ЦД і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Форум був організований за підтримки компанії «Берінгер Інгельхайм», яка існує вже понад 130 років і входить у топ-20 найбільших фармакологічних компаній у світі. У портфель препаратів компанії крім добре відомих оригінальних пульмонологічних і кардіологічних препаратів входять також інноваційні лікарські засоби – інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2): Джардінс® та Сінджарді®.

Учасники форуму обговорювали результати останніх досліджень цукрознижувальних препаратів щодо серцево-судинних ризиків, нові спільні кардіоендокринологічні Рекомендації ESC/EASD, опубліковані у вересні цього року, та місце цукрознижувальних препаратів, які впливають на прогноз пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ. Увагу було акцентовано на портреті пацієнта з ЦД 2 типу, адже відомо, що ЦД є фактором ризику ССЗ, а пацієнти з ЦД 2 типу та хоча б одним із факторів ризику ССЗ мають бути віднесені до високого серцево-судинного ризику (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice – European Society of Cardiology).



Робота заходу розпочалася з доповіді члена-кореспондента НАМН України, завідувача кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Б.М. Маньковського.

На його думку, ера глюкоцентрічного підходу щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу завершилася. Якщо раніше основним завданням терапії діабету було досягнення контролю глікемії, то сьогодні на перше місце виходить оцінка серцево-судинного ризику й зниження ймовірності серцево-судинної смерті. Така зміна парадигми в лікуванні цієї групи пацієнтів зумовлена появою результатів нових досліджень і кращим розумінням природи захворювання.

Консенсусне рішення експертів ААСЕ-2019 рекомендує ідентифікувати пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком і розглянути можливість призначення ІНЗКТГ-2 з доведеними серцево-судинними перевагами для зниження ризику кардіоваскулярної смерті. Цукрознижувальним препаратом групи інгібіторів ІНЗКТГ-2 з доведеними вищезазначеними властивостями є емплагліфлозин. Дослідження наслідків щодо серцево-судинної безпеки EMPAREG OUTCOME® показало, що додавання до стандартної терапії (статиної, ІАПФ/БРА, ацетилсаліцилова кислота, цукрознижувальні засоби) препарату Джардінс® покращувало виживання дорослих пацієнтів із підтвердженими ССЗ і ЦД 2 типу завдяки значущому зниженню ризику серцево-судинної смерті на 38% порівняно з плацебо. Водночас треба зазначити, що поки немає даних, які б дали можливість екстраполювати переваги емплагліфлозину на всю групу препаратів.

Також у дослідженні EMPAREG OUTCOME® було показано, що зниження ризику серцево-судинної смерті на тлі прийому емплагліфлозину було раннім і стійким протягом дослідження. При цьому Джардінс® у дозах 10 та 25 мг знижував ризик серцево-судинної смерті однаково ефективно.

Емплагліфлозин рекомендують більш ніж 65 клінічних гайдлайнів у всьому світі (зокрема, ACC, ADA, ESC, EASD), посилаючись на доведену перевагу препарату в зменшенні ризику смерті в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та підтвердженим ССЗ.



Професор Джордж Грюнбергер розповів про результати останніх досліджень у пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ, зокрема EMPAREG OUTCOME®. Він підкреслив, що змінилися підходи до ведення пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ у рекомендаціях ААСЕ/ААСЕ 2019, а група інгібіторів ІНЗКТГ-2 має беззаперечні переваги з-поміж інших груп цукрознижувальних препаратів щодо покращення СС прогнозу пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ.



Професор кафедри терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор О.А. Коваль присвятила свою доповідь впливу різних чинників на результати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу.

ССЗ – чи не найголовніша причина смерті хворих на ЦД 2 типу, у пацієнтів із діабетом вони розвиваються в середньому на 10-15 років раніше, ніж в осіб без діабету. Водночас чим довше людина хворіє на ЦД, тим вище в неї ризик серцево-судинної смерті. ЦД сам по собі, без додаткових факторів ризику, вже є сигналом до більш активної профілактики ССЗ. На перший план виходить модифікація способу життя, але далеко не завжди пацієнти дисципліновані й дотримуються правил, тому важливо забезпечити медикаментозний захист на перших етапах захворювання. У пацієнтів із ССЗ та ЦД 2 типу треба віддати перевагу цукрознижувальним препаратам із доведеним зниженням ризику серцево-судинних подій та смерті.

Кардіологи вважають гліфлозини (або ІНЗКТГ-2), які включені в усі основні міжнародні рекомендації, новим кардіологічно-ендокринологічним класом препаратів для зниження ризику серцево-судинних подій, а емплагліфлозин – також і ризику смерті (ESC, 2019), у хворих на ЦД 2 типу. Згідно з новими результатами досліджень гліфлозини здатні також покращити прогноз у хворих на хронічну хворобу нирок, хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

У своєму виступі провідний науковий співробітник відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор М.Ю. Соколов висвітлив проблему хронічного коронарного синдрому та особливостей його діагностики й лікування в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Професор наголосив, що клінічні прояви атеросклерозу коронарних артерій у пацієнтів із ЦД 2 типу – це не дебют, а «фінішна пряма» захворювання, тому починати активну профілактику серцево-судинних катастроф необхідно набагато раніше. Згідно з результатами 10-річного спостереження в пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з коронарним синдромом зазначалася вища смертність навіть після стентування й хірургічного лікування проти хворих із нормоглікемією. Тому тактика ведення цієї когорти пацієнтів була переглянута, і в сучасну редакцію «Рекомендацій із діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому» (ESC, 2019) було включено необхідність застосування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2 типу та кардіоваскулярною хворобою з рівнем доказовості ІА. До таких препаратів належить емплагліфлозин, який єдиний із представників класу ІНЗКТГ-2 здатен знижувати рівень смертності пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ.



Майстер-клас із діагностики ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу провели: керівник відділу діабетології, доктор медичних наук Л.К. Соколова і завідувач клініко-діагностичним відділенням, доктор медичних наук М.С. Єгорова (Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ).

Як виявилося, фактори ризику ССЗ можуть виникнути задовго до першої серцево-судинної події, і навіть до діагностики ЦД. Так, у пацієнтів у віці 50 років із ЦД 2 типу перші чинники ризику були виявлені ще за 10 років до діагностики



ЦД. Крім артеріальної гіпертензії, дисліпидемії, куріння та ожиріння до факторів ризику належать також ознаки ураження органів-мішеней. Тому асимптомні пацієнти з ЦД 2 типу мають бути обстежені відповідно до рекомендацій ESC: рутинне визначення мікроальбумінурії, оцінка тяжкості атеросклерозу сонних або стегнових артерій, у разі потреби – добовий моніторинг ЕКГ та артеріального тиску (АТ). Згідно з даними останніх досліджень, пацієнти з ЦД 2 типу та ССЗ належать до високого кардіоваскулярного ризику, тому спільні стандарти лікування ESC/EASD-2019 рекомендують призначати таким пацієнтам препарати груп агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та ІНЗКТГ-2, які довели вплив на серцево-судинний прогноз. Препарати групи арГПП-1 ін'єкційні та дуже дорогі. Тому оптимальним вибором для таких пацієнтів є препарати з групи ІНЗКТГ-2, а саме емплагліфлозин, який довів переваги в зниженні ризику серцево-судинної та загальної смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та підтвердженим ССЗ. Отже, у хворих на ЦД 2 типу, які отримують метформін та мають ССЗ або високий / дуже високий СС ризик (ураження органів-мішеней, фактори ризику, стаж діабету >10 років), незалежно від рівня компенсації вуглеводного обміну рекомендується додати до схеми емплагліфлозин для зниження ризику смертності.

Цього року були оновлені як діабетологічні, так і кардіологічні рекомендації з ведення пацієнтів із предіабетом, ЦД 2 типу та ССЗ, що є наступним кроком у зміні парадигми щодо таких пацієнтів. Згідно з новими рекомендаціями препаратом вибору серед ІНЗКТГ-2 став Джардінс® (емплагліфлозин), оскільки він продемонстрував вражаючі результати в дослідженні EMPAREG OUTCOME®: зниження смертності від ССЗ на 38%, госпіталізацій унаслідок серцевої недостатності – на 35%, ризику смерті від усіх причин – на 32%! Але крім довгострокових ефектів емплагліфлозин показав і короткострокові переваги прийому: він ефективно знижує НbA_{1c}, сприяє зниженню ваги та систолічного АТ.

Відповідно до моделі прогнозування тривалості життя хворих у різних вікових категоріях було показано, що початок стандартної терапії в пацієнтів у віці 45 років дає можливість подовжити життя на 27,5 року; якщо ж додати до лікування препарат Джардінс®, тривалість життя збільшується до 32 років. Пацієнти віком 60 років, які отримують стандартну терапію, живуть у середньому на 19 років, а при додаванні препарату Джардінс® – на 22 роки довше. Отже, додавання Джардінс® (емплагліфлозин) пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ достовірно збільшує тривалість життя таких хворих із різних вікових груп від 1 до 5 років.

Узагальнені висновки форуму

- ✓ Судинні ураження спостерігаються задовго до встановлення діагнозу ЦД 2 типу, тому пацієнт зазвичай потребує дообстеження та корекції лікування.
- ✓ Необхідно оцінювати не лише зниження рівня глюкози, але й серцево-судинний ризик у пацієнтів із ЦД 2 типу.
- ✓ Дослідження EMPAREG OUTCOME® продемонструвало ефективність емплагліфлозину щодо зниження ризику серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу.
- ✓ ACC, ADA, ESC спільно з EASD-2019 рекомендують емплагліфлозин пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смерті.
- ✓ 65 міжнародних клінічних рекомендацій включили результати досліджень EMPAREG OUTCOME® та рекомендують Джардінс® як препарат із доведеними перевагами щодо зниження смертності.
- ✓ Додавання препарату Джардінс® (емплагліфлозин) до стандартного лікування пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ якомога раніше доведено збільшує тривалість життя від 1 до 5 років у різних вікових групах.



С.М. Черенко

С.М. Черенко, д. мед. н., професор, FEBS/DES, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES), почесний представник України в Азійсько-Тихоокеанському товаристві тиреоїдних хірургів (APTS), керівник центру ендокринної хірургії міжнародної клініки «CitiDoctor» (м. Київ)

Новини Європейської ендокринної хірургії

За матеріалами 8-ї конференції ESES-2019

У травні в м. Гранада (Іспанія) відбулася чергова конференція Європейського товариства ендокринних хірургів, тема якої звучала дещо незвично – «Volume, outcomes and quality standards in endocrine surgery» («Обсяг, результати лікування та стандарти якості в ендокринній хірургії»). Лейтмотивом робочої програми заходу став пошук оптимальних шляхів до забезпечення високоякісної допомоги пацієнтам у галузі ендокринної хірургії з мінімальним ризиком ускладнень. Основний акцент був зроблений на питанні необхідного досвіду ендокринних хірургів, їх навчання та технологічного забезпечення операцій. Розробка оптимальних рішень проводилась із залученням досягнень і думок авторитетних фахівців з усього світу та результатів метааналізу спеціальної літератури.



Ще за рік до події було визначено основні сектори відповідно напрямам ендокринної хірургії та, окремо, питань акредитації установ.

За кожним напрямом працювала робоча група з 4-5 відомих європейських фахівців, які здійснювали масштабний огляд сучасної літератури та систематизацію інформації щодо шляхів досягнення найкращих результатів в ендокринній хірургії. Так, групу з питань тиреоїдної хірургії очолювала Kerstin Lorenz, хірургії прищитоподібних залоз – Maurizio Iacobone, надниркових залоз – Radu Mihai, стажування та тренінгу – liver Gimm, акредитації установ (відділень) ендокринної хірургії – Thomas Musholt.

Програма конференції охоплювала всі розділи хірургічної ендокринології, фахівці з різних країн Європи та світу розповідали про свої клінічні спостереження та результати досліджень і випробувань. Принципово нових розробок представлено не було – подальшого розвитку зазнали питання інтраопераційного електронейромоніторингу гортанних нервів (досліджувався негативний вплив міорелаксантів і пропонувалося проводити рекураризацію, передусім у пацієнтів із надмірною вагою); флюоресценції прищитоподібних залоз в інфрачервоному спектрі після опромінення ультрафіолетовим спектром та введення індоціану зеленого (цей метод був застосований також для виявлення екстраадреналової інвазії та метастазів у лімфатичні вузли воріт нирки

під час операції у хворих на адренкортикальний рак). Були також оприлюднені систематизовані дані щодо розподілу моторних і сенсорних волокон у передній та задній гілках поворотного гортанного нерва (80-100% моторних волокон складають передню гілку), надано обнадійливу інформацію про високу ефективність радіонуклідної терапії метастазуючих нейроендокринних пухлин гастро-ентеро-панкреатичної зони (застосовують метод зв'язування з пептидними соматостатиновими рецепторами нових речовин та ізотопів – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE), переглянуто схему передопераційного лабораторного підтвердження наявного медулярного раку з сумнівним підвищенням кальцитоніну крові (50-100 пг/мл) шляхом проведення стимуляційної проби з кальцієм (наголошується, що у випадках незначного підвищення кальцитоніну після проби – до 100 пг/мл слід не покладатися виключно на результати тесту, а враховувати комплекс клінічних даних через низьку специфічність цієї проби).

Присутні на заході ознайомилися також із результатами клінічних випробувань новітніх апаратів для електротермічного роз'єднання тканин та коагуляції з позицій можливої шкоди для гортанних нервів: було доведено безпечність найбільш популярного девайсу «Ligasurge» Small Jaw за його використання на відстані понад 2 мм від нервів. Демонструвалися результати та технічні аспекти нових напрямів ендоскопічних операцій

на щитоподібній залозі (ЩЗ), насамперед так званого безслідного доступу через слизову оболонку вестибулярного відділу ротової порожнини – цей спосіб набуває популярності в країнах Сходу, у Туреччині, в Італії, у США (так званий метод TOETVA – Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach, який сьогодні не можна ще вважати альтернативою традиційному доступу внаслідок деяких труднощів та можливих ускладнень, у тому числі косметичного та інфекційно-запального характеру).

Але, без сумніву, найцікавішими були дискусії щодо пропозицій робочих груп, які готували матеріали стосовно критеріїв акредитації ендокринних хірургів, центрів ендокринної хірургії, безпечних засад ефективного хірургічного лікування ендокринних захворювань.

Причиною, за якою було обрано тему 8-ї конференції ESES, стало занепокоєння лідерів світової хірургічної ендокринології постійним ростом числа відповідних хірургічних операцій, кількості хірургів та лікарень, де виконуються такі операції, з одночасним зменшенням частки медичних установ і фахівців із достатнім досвідом в ендокринній хірургії. Так, за даними реєстру Франції, щороку виконується майже 1600 адреналектомій (за період 2012-2017 рр. – 9820) у 538 центрах, але в більшості з них (283) проводиться щонайбільше 1 операція щороку, а понад 1 операції на місяць – тільки в 32 (6%) центрах. Така сама картина спостерігається у Великій Британії:

795 адреналектомій за 2013-2014 рр. було виконано 222 хірургами, з яких 186 роблять менше 6 (в середньому по 1) подібних операцій за рік. У США за період з 1998 по 2000 рік було виконано 13 229 адреналектомій, з яких 50% – хірургами з щорічною практикою менше 2 таких операцій.

Схожа ситуація склалася і в тиреоїдній та паратиреоїдній хірургії. Приблизно 80% усіх операцій у тиреоїдній хірургії в США та Канаді виконують хірурги з практикою менше 5 операцій на рік.

Саме тому Європейське товариство ендокринних хірургів, з метою уніфікації та посилення вимог до виконання операцій на ендокринних органах задля отримання оптимальних результатів у пацієнтів, запланувало розробити чіткі та конкретні «правила гри» для акредитації хірургів (персонально) та установ (клінік, центрів, відділень). Першим кроком на цьому шляху стало введення сертифікації ендокринних хірургів Європейським бюро медичних спеціальностей (розділ «Хірургія», підрозділ – «Ендокринна хірургія»). Тобто допуск до роботи в цілісній ендокринній хірургії (або тільки ендокринній хірургії ший) отримували фахівці – члени ESES, які беруть активну участь у роботі асоціації, мають практичний досвід виконання фіксованого мінімуму хірургічних утручань (персонально та асистентів), успішно склали усний іспит із загальної ендокринної або тиреоїдно-паратиреоїдної хірургії. Вони мусять отримати сертифікат – Fellow of

European Board of Surgery / Endocrine Surgery (or Neck Endocrine Surgery). Водночас питання ліцензування таких хірургів та акредитації установ, де вони працюють, залишилося без належної регламентації. Треба також зазначити, що багато хто з європейських хірургів відмовляються складати іспит з ендокринної хірургії, бо працюють загальними хірургами, або отоларингологами, або урологами тощо. Утім ендокринна хірургія — це не просто різновид хірургії, це симбіоз фундаментальних знань та хірургічної досконалості, і це усвідомлюють лише справжні професіонали, яким їхнє сумління не дозволяє віддати на поругу свою професію-мистецтво! Тому й взялися за надскладну задачу — окреслити та регламентувати вимоги. Але ж в спільну Європу також ніхто спочатку не вірив...

Найважливішими питаннями всіх трьох вищезазначених робочих груп було:

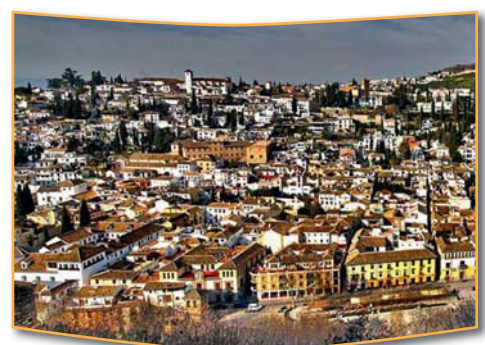
- розробка критеріїв оцінки «якісної» хірургічної допомоги ендокринним пацієнтам (тобто за якими параметрами можна на наступному етапі розрахувати мінімально достатню кількість персональних і загальних госпітальних операцій на щитоподібній, прищитоподібних, надниркових залозах для забезпечення оптимального рівня ефективності). Ці критерії стосуються передусім частоти специфічних ускладнень, а також розподілу втручань на операції звичайного та підвищеного ризику;

- визначення кількості хірургічних втручань на певному ендокринному органі, яку можна було б назвати мінімально достатньою для отримання прийнятних показників специфічних хірургічних ускладнень, а також кількості певних операцій для визначення найбільш досвідчених хірургів, які мають оперувати складні випадки захворювань;

- визначення кількості операцій на ендокринних органах для диференціації центрів ендокринної хірургії з недостатнім і великим досвідом;

- визначення критеріїв, необхідних для акредитації центрів ендокринної хірургії як «центрів компетентності» та «референс-центрів».

Щоби виконати всі ці дуже складні завдання, члени робочих груп та запрошені фахівці провели величезну аналітичну роботу: окрім огляду численних літературних джерел та мобілізації особистого інтелектуального потенціалу і професійних знань були проаналізовані великі національні й міжнародні комп'ютерні бази даних. Створення та підтримка функціонування таких баз (наприклад, загальноєвропейської бази даних реєстрації операцій в ендокринній хірургії та їх результатів «EUROCRINE») є головною запорукою можливості об'єктивного аналізу результатів діяльності як окремих ендокринних хірургів, так і медичних закладів. До сьогодні входження та підключення до таких баз було добровільним і регулювалося тільки національним законодавством, але планується визнання в найближчому майбутньому такого методу статистики та аналізу обов'язковим для установ ендокринної хірургії країн ЄС.



Питання достовірності та правдивості результатів хірургічного лікування ендокринних захворювань неодноразово піднімалося протягом конференції. Було визнано, що найбільш надійними є результати, отримані за допомогою статистики страхових кампаній, а також перехресного дослідження шляхом «накладання» даних двох баз. Справа в тому, що у своїх хірургічних звітах клініки й окремі лікарі зазвичай занижують реальні показники післяопераційних ускладнень, а дійсно об'єктивними можуть бути дані щодо повторної госпіталізації протягом 30-90 діб, смертності протягом 90 діб після операцій, рецидивів захворювання, безрецидивного виживання при злоякісних пухлинах, утрати працездатності пацієнтів, уживання певних медикаментів через рік після операції тощо.

Останній приклад виявився дуже показовим щодо частоти постійного гіпопаратиреозу та гіпокальціємії після тотальної тиреоїдектомії. Унікальна за своїм дизайном робота, проведена молодими дослідниками (Anneback M. et al.) з Упсальського університету в Швеції, показала, наскільки можуть відрізнятися дані хірургічних звітів, зареєстрованих у Національному реєстрі якості в тиреоїдній, паратиреоїдній та наднирковій хірургії Швеції — SQRTPA, а також у Шведському національному реєстрі пацієнтів — NPR, та дані Шведського реєстру призначених медикаментів (SPDR). Після відокремлення з більш як 12 400 пацієнтів, прооперованих за 10 років в обсязі тотальної тиреоїдектомії, 4500 пацієнтів із раком ЩЗ (РЩЗ) або ускладненими випадками захворювання для подальшого аналізу залишилося 7850 хворих. Частота постійного гіпопаратиреозу, за першими двома базами даних (відомості надані хірургами та ендокринологами), складала 3%, а за даними реєстру призначених ліків (постійне вживання препаратів кальцію та активного вітаміну D через 1-5 років після операції), вона виявилася більш як у 4 (!) рази вищою — 12,5%. Протягом першого року після операції частота гіпокальціємії складала 42,2%, а впродовж наступних 5 років практично не змінювалась (11,9-12,8%). Нагадаємо, що йдеться лише про доброякісні неускладнені захворювання ЩЗ без дисекції ший.

Таким чином, у дослідників виникатиме багато питань навіть щодо оцінки якості роботи ендокринних хірургів за частотою основних специфічних ускладнень. Попри все це, робочі групи конференції визначилися з критеріями професіоналізму ендокринних хірургів.

Так, для тиреоїдної хірургії обрані: частота ускладнень поворотного гортанного нерву, гіпопаратиреозу та гіпокальціємії, кровотеч, а для злоякісних пухлин ЩЗ — частота рецидивів раку.

Для паратиреоїдної хірургії — загальний рівень ускладнень, частота персистенції гіперпаратиреозу, частота рецидивів.

Для операцій на надниркових залозах визначальними обрані такі показники: смертність упродовж 90 діб, повторні операції, повторна госпіталізація протягом 90 діб, тривалість перебування в реанімації та стаціонарі.

Метааналіз сучасної літератури та результати останніх проспективних досліджень однозначно довели, що персональний досвід ендокринного хірурга відіграє вирішальну роль у зниженні частоти ускладнень та досягненні найкращих результатів лікування. У тиреоїдній хірургії було доведено, що разом зі збільшенням кількості щорічних операцій достовірно (майже лінійно) знижується частота ускладнень, насамперед парезу гортанних

нервів, аж до досвіду 25 тиреоїдектомій на рік, а далі (до 100 операцій на рік) крива зменшення ризику ускладнень повільно переходить у плато (Adam M.A. et al., 2017). Найбільший ризик пошкодження гортанних нервів виникає під час операцій із приводу раку та аутоімунних захворювань ЩЗ, які мають виконувати найбільш досвідчені хірурги в профільних центрах із кількістю втручань понад 100 операцій на рік. В аспекті профілактики парезів гортані після тиреоїдектомії продовжується обговорення ролі застосування інтраопераційного нейромоніторингу гортанних нервів у різних його технічних варіантах. Результати масштабного метааналізу частоти парезу гортані після операцій із візуальним контролем нервів та апаратним нейромоніторингом, який нараховує майже 100 тис нервів у ризику, надав дещо суперечливі дані — тільки 5 із 8 досліджень підтвердили деяку статистично значиму перевагу нейромоніторингу над візуальним контролем нервів. Цифри вказують на збереження високого ризику пошкодження гортанних нервів навіть у Німеччині, де нейромоніторинг є обов'язковим елементом тиреоїдних операцій. В окремих дослідженнях перевага надається все ж таки нейромоніторингу, передусім у пацієнтів із підвищеним ризиком (2,5 проти 4,5%) та повторними операціями (4,45 проти 7,61%). Водночас саме досвід хірурга та його шоденна практика є більш вагомими аргументами запобігання післяопераційним парезам гортані, частота яких коливається в межах 1,5-3%.

Щодо ризику післяопераційних гіпокальціємії, різниця між досвідченими та малодосвідченими хірургами ще більш разюча: потрібно не менше 50 операцій на рік, аби досягти задовільного рівня цього специфічного в тиреоїдній хірургії ускладнення (50 проти 6% через 6 міс та 19 проти 2% через 1 рік після операції відповідно). Така сама залежність прослідковувалась окремо для хірургії хвороби Грейвса, а також для оцінки ризику кровотеч після операцій.

Кровотечі — це окрема тема в хірургії ЩЗ через щонайменше 2-кратне зростання частоти пошкодження гортанних нервів, 20-кратне збільшення ризику трахеостомії та 50-кратне — поопераційної смертності. З метою зменшення ризику кровотеч дослідниками визначено ще більшу кількість персональних операцій для отримання найкращих показників — 100.

При цьому вважається, що 1% кровотеч, які вимагали повторних операцій, є надзвичайно позитивним результатом, а менше 2% — припустимим. Госпітальний рівень активності в тиреоїдній хірургії також є важливим фактором зниження ризику ускладнень (приблизно дорівнює 2-кратному мінімальному обсягу операційної активності 1 хірурга), що свідчить на користь командної роботи в цій галузі ендокринної хірургії.

Дуже цікавим аспектом впливу досвіду хірурга на результати операції було дослідження частоти рецидиву РЩЗ за умови виконання втручання досвідченим і малодосвідченим хірургом. Адже заради зменшення частоти ускладнень гортанних нервів та прищитоподібних залоз дехто з хірургів йде на свідомо нерадикальні варіанти резекції ЩЗ, що неминуче призведе до зростання частоти рецидивів. Подібних досліджень в літературі було небагато. Останнє масштабне вивчення цього питання на підставі оцінки 31 тис операцій в «Samsung Center» у Південній Кореї (Kim H.I. et al., 2018) показало, що кількість рецидивів, частота позитивних границь резекції пухлини, залишення



резидуальних метастазів у лімфовузлах латеральних колекторів ший зворотно корелює з щорічною практикою, а остання може вважатися достатньою після досягнення межі в 100 операцій на рік.

У питанні забезпечення оптимальної якості операцій на прищитоподібних залозах на першому місці серед оціночних критеріїв стоїть ефективне вилікування первинного гіперпаратиреозу з першої спроби, тобто відсутність персистенції захворювання після операції та незначна кількість рецидивів. Для оцінки цього ускладнення в лікуванні первинного гіперпаратиреозу навіть ввели таке поняття, як «помилка, якій можна було б запобігти» («preventable failures»): за даними Chen (2010), хірург із досвідом ≥ 50 операцій на рік припустить таких помилок у разі менше (13 проти 89%). Менш категоричний Mitchel (2008): 75 проти 15-30% після досягнення хірургом порогової межі в 20 операцій на рік. На відміну від тиреоїдних операцій виключно персональний досвід хірурга відіграє вирішальну роль в ефективному лікуванні, а роль клініки залишається другорядним фактором. Висновок: досвідчений паратиреоїдний хірург однаково результативно працюватиме в будь-якій клініці. Цікавим було спростування усталеної думки, що досвідчений тиреоїдний хірург буде нібито таким же досвідченим у паратиреоїдній хірургії. Результати окремого дослідження показали, що паратиреоїдна хірургія вимагає виключно специфічного багажу знань та вмінь.

Ще один оціночний параметр — частота операційних ускладнень у паратиреоїдній хірургії — також напряму залежить від персонального досвіду хірурга. Відсоток ризику основних ускладнень у первинних та повторних операціях на прищитоподібних залозах у разі виконання втручання справжнім професіоналом (> 50 операцій на рік) або хірургом, який виконує < 15 операцій на рік, буде складати 0,9 та 1,49% проти 1,89 та 3,77% відповідно. Інтегруючи дані різних дослідників за останні 20 років, робоча група дійшла висновку, що маркером високого рівня активності та досвіду є ≥ 40 операцій на прищитоподібних залозах на рік, а показником недостатнього досвіду — < 15 операцій на рік. При цьому пропонується поділяти випадки первинного гіперпаратиреозу на «стандартні» та «ускладнені» (без чіткої локалізації), мультигляндулярні, спадкові, рецидивні. Саме останні вимагатимуть проведення операції найбільш досвідченим хірургом.

Питання перегляду ставлення до первинного гіперпаратиреозу як до ретельно вивченої медичної проблеми з відомим передбачуваним результатом лікування стало темою лекції президента ESES Девіда Скотта-Кумбса (David Scott-Coombes). Філософське високопрофесійне переосмислення нових парадигм проблеми дозволило йому накреслити певні характерні особливості сучасного стану діагностики та лікування захворювання:

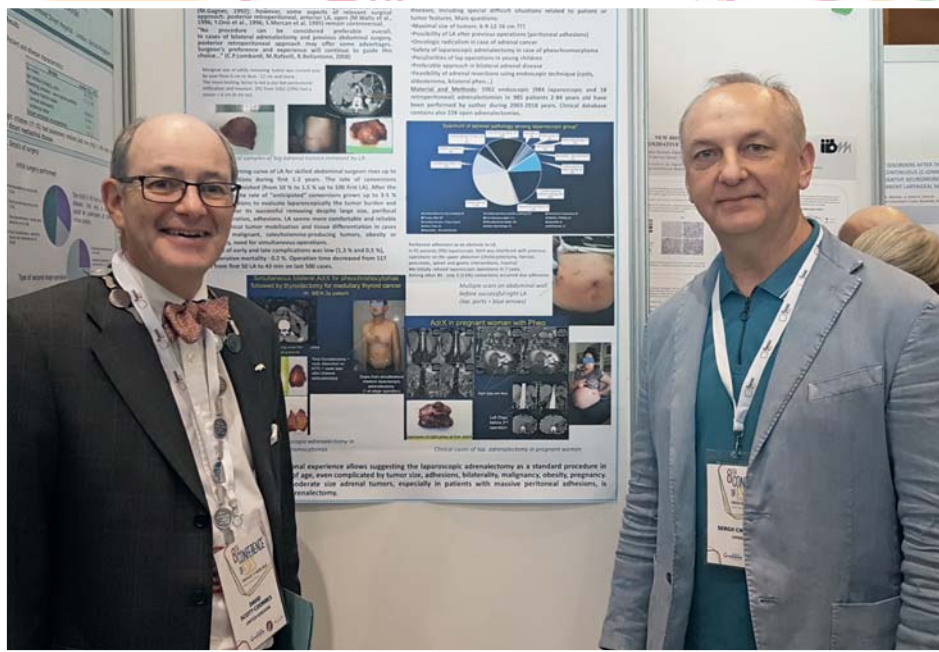
Продовження на стор. 20.

С.М. Черенько, д. мед. н., професор, FEBS/DES, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES), почесний представник України в Азійсько-Тихоокеанському товаристві тиреоїдних хірургів (APTS), керівник центру ендокринної хірургії міжнародної клініки «CitiDoctor» (м. Київ)

Новини Європейської ендокринної хірургії

За матеріалами 8-ї конференції ESES-2019

Продовження. Початок на стор. 18.



Професор С.М. Черенько (справа) з президентом ESES Девідом Скоттом-Кумбсом (David Scott-Coombes) біля стендового доповіді на конференції в м. Гранада (Іспанія)

- сформувалася тенденція до виконання малоінвазивних «націлених» операцій із приводу первинного гіперпаратиреозу, що призвело до зменшення досвіду виконання традиційних операцій з експлорацією всіх 4 прищитоподібних залоз;
- кількість випадків персистенції та рецидивів гіперпаратиреозу поступово зростає зі збільшенням частки «націлених» втручань;
- розмір і вага аденом прищитоподібних залоз поступово зменшуються («вимивання тяжких форм»), що ускладнює їх інтраопераційний пошук та візуалізацію перед операцією;
- зростає частка пацієнтів із подвійно-негативною візуалізацією (МІВІ-сцинтиграфія та сонографія), що ускладнює операцію та вимагає проведення тонкозрізової комп'ютерної томографії з доведеним контрастуванням, а від ендокринного хірурга — великого персонального досвіду;
- звичним стає парадоксальний хибний принцип, яким усе частіше стали керуватися ендокринолози та молодісвідчені хірурги: немає візуалізації — немає показів до операції (!).

Відомий американський хірург-паратиреоїдолог J.Norman (2012) вирішив навіть відмовитися від «націлених» операцій при первинному гіперпаратиреозі, коли побачив поступове погіршення віддалених результатів спостереження з 99,4 до 94% на масиві з 15 тис прооперованих пацієнтів. Отже, вимоги до персонального досвіду хірурга в лікуванні первинного гіперпаратиреозу стають дедалі більш визначальними. Будь-які випадки підозри на мультигландулярне ураження, спадковість, ектопію прищитоподібних залоз (це часто корелює з подвійно-негативною передопераційною візуалізацією)

потребують направлення хворого до референс-центру з великим власним досвідом лікарів.

Третя робоча група працювала над питанням безпеки операцій на надниркових залозах та адекватного досвіду хірургів, які виконують адреналектомію.

Складність цієї проблеми визначається відносною рідкісністю патології надниркових залоз, яка потребує хірургічного лікування, обмеженою кількістю центрів для стажування та тренінгу, наявністю різних методик виконання адреналектомії (відкрита, лапароскопічна, задня ретроперитонеоскопічна, роботизована) та різноманітністю фахівців, які беруться за таку операцію (ендокринні, загальні хірурги, урологи).

Так, за даними літератури, серії адреналектомій залежно від клінік варіюють за кількістю від 35 до 560 за 12 років. Потенційна кількість операцій, яку зможе зробити кожен із двох хірургів (на півмільйона населення), дорівнює

2 інциденталом, 2 альдостеромам та 1 феохромоцитомі (малоймовірно — 1 синдрому Кушинга). Тільки 5 британських хірургів стикаються з принаймні одним випадком адреналектомії щороку. Крива досягнення достатньої майстерності виконання адреналектомії налічує не менш ніж 30-40 операцій. Тому раціональні вимоги до мінімально необхідного навантаження ендокринного хірурга в британських і французьких авторитетних експертів відрізняються більш ніж удвічі. Так, британці вважають достатнім 6 адреналектомій для нетяжких випадків та 12 для адрено-кортикальних карцином (для референс-центрів — понад 20), у той час як, на думку французьких фахівців, оптимальний маркер ефективного та безпечного виконання адреналектомії — це 32 операції на рік. Показник післяопераційної летальності за 90 днів теж відрізнявся вдвічі (0,9 проти 1,8% відповідно). Пацієнтів із високим ризиком (який розраховується на підставі багатьох факторів, передусім віку, наявності супутніх хвороб, відсутності секреції та підозри на малигнізацію) мають оперувати найбільш досвідчені хірурги.

З огляду на вищенаведені факти, стає зрозумілою зацікавленість присутніх результатами 15-річного досвіду професора С.М. Черенька (фото), який представив інтегровані дані персонального виконання більш як 1 тис адреналектомій, проведених переважно за лапароскопічною методикою.

Останні засідання конференції були присвячені розробці та обґрунтуванню акредитаційних вимог до медичних закладів, де мають виконуватися операції на ендокринних органах. Усі учасники мали змогу долучитися до дискусії. Обговоренню цих питань під час роботи заходу передувало електронне опитування членів ESES напередодні зустрічі. Члени робочої групи та делегати дійшли згоди, що центри ендокринної хірургії мають бути розподілені на дві категорії: центри компетенції (Competence center) та референс-центри (Reference center). Діяльність кожного з них має бути

сконцентрована тільки на проблемі щитоподібної та прищитоподібних залоз або охоплювати весь комплекс питань ендокринної хірургії (включно із захворюваннями надниркових залоз та гастро-ентеро-панкреатичними нейро-ендокринними пухлинами — ГЕП-НЕП) (табл.).

В якості критеріїв належної хірургічної майстерності визнано доцільним вважати такі показники, як частота післяопераційного парезу гортанних нервів (<5% від нервів у ризику) при операціях із приводу багатовузлового зоба; частота кровотеч після операцій на ЩЗ, які потребували повторного втручання (<2%); частота відновлення нормального рівня паратгормону після операцій із приводу первинного гіперпаратиреозу (>92%).

Додатковими критеріями акредитації стали вимоги до персоналу: 2 акредитованих за Європейськими вимогами ендокринних хірургів для центру компетенції та 3 хірурги — для референс-центру. Хірурги мають брати активну участь у міжнародних та національних конференціях, курсах, дослідженнях та набирати за рік не менш ніж 16 кредитів.

Перелік необхідного обладнання акредитованих центрів включає прилади для інтраопераційного нейромоніторингу гортанних нервів, інтраопераційного визначення паратгормону крові, периопераційної ларингоскопії, експрес-біопсії заморожених зрізів, для виконання стернотомії, а також — залучення методів променевого та радіоізотопного лікування. Обов'язковим вважається робота в кооперації з мультидисциплінарною командою, у складі якої є ендокринолог, патолог (у тому числі з експрес-біопсією та імуногістохімією), отоларинголог, радіолог (КТ, МРТ, радіонуклідне лікування та діагностика, у тому числі сонографія та ендоскопічна сонографія), а для референс-центрів, додатково, — променевий терапевт, онколог, інтервенційний радіолог, торакальний, судинний, серцево-судинний хірург, клінічний генетик, служба лабораторного тестування.

Лікарі мають брати участь у наукових дослідженнях, публікаціях, виступах на конференціях, їх організації, навчанні студентів/резидентів.

Дуже важливим елементом контролю та самоконтролю є внесення даних щодо хірургічного лікування ендокринних захворювань до єдиної комп'ютерної бази (в Європі — це EUROCRINE), хоча, звісно, це потребує високої самодисципліни, залучення додаткових коштів та часу. Але саме так формується справжнє підґрунтя для постійної аналітичної роботи, порівняння власних результатів з іншими, з різних країн та центрів. Єдине застереження та єдина вимога — це чесність: без правдивих даних, які дають уявлення про реальну ситуацію в цій галузі медицини, все це не варто навіть починати.

Всі пропозиції робочих груп щодо акредитації ендокринних хірургів та центрів ендокринної хірургії будуть опрацьовані та представлені на затвердження на наступному конгресі ESES.

Ми віримо, що для українських колег ці високі вимоги (які на сьогодні, звичайно, не є обов'язковими для виконання в нашій багатостраждальній країні з жебрацьким фінансуванням медицини) стануть дороговказом і стимулом для подальшого професійного вдосконалення попри всі соціальні негаразди.

Таблиця. Кількість операцій, що пропонується визнати за мінімально необхідну для того чи іншого центру

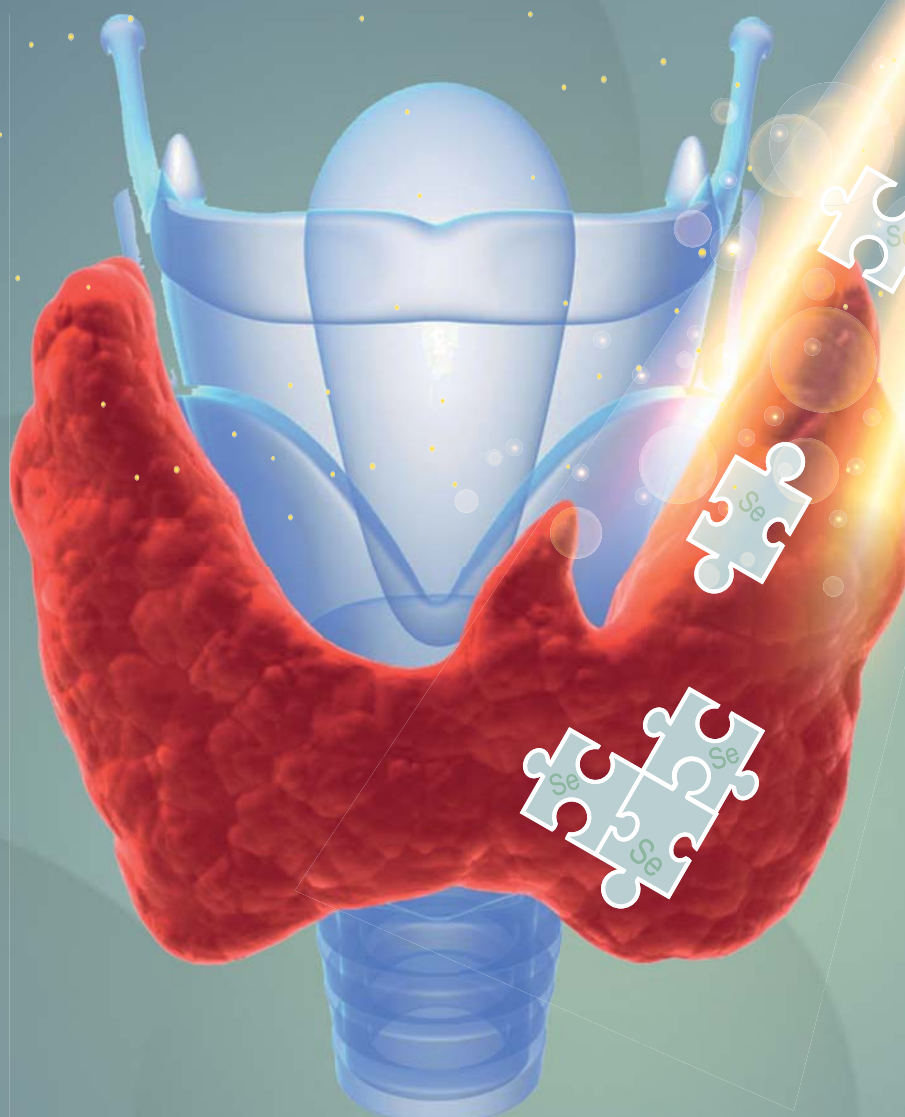
Хвороби:	Центр компетенції		Референс-центр	
	Тирео/паратирео	Ендокринні	Тирео/паратирео	Ендокринні
Щитоподібна: доброякісні	100	100	120	120
Щитоподібна: злоякісні	25	25	50	50
Щитоподібна: дисекція шиї	10	10	20	20
Щитоподібна: повторні операції	10	10	20	20
Первинний гіперпаратиреоз	25	20	50	50
Вторинний гіперпаратиреоз	5	5	10	10
Надниркові залози		10		20
ГЕП-НЕП		5		10

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 А12С Е02. 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



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.

Шляхи поліпшення глікемічного контролю в Україні з урахуванням досвіду референтних країн

30 вересня в Києві відбулася важлива подія для вітчизняної діабетології – засідання Ради експертів. Ключовим завданням заходу став пошук шляхів покращання глікемічного контролю в Україні, тому акцент у доповідях був зроблений саме на практичних аспектах ведення пацієнтів, проблемах, пов'язаних із реімбурсацією, та критеріях призначення різних видів інсуліну.



Робота Ради експертів розпочалася з доповіді члена-кореспондента НАМН України, завідувача кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Бориса Микитовича Маньковського, який ознайомив присутніх із даними щодо стану проблеми глікемічного контролю в Україні та світі. На сьогодні ситуація з епідеміологічними показниками рівня поширеності, діагностування та контролю цукрового діабету (ЦД) 2 типу в Україні найгірша у світі (рис. 1).

З одного боку, це пояснюється низьким рівнем діагностики ЦД у популяції, а з іншого – недостатньою інтенсифікацією цукрознижувальної терапії. Ефективна терапія інсуліном потребує балансу між [8, 9]:

- покращанням контролю глікемії, що сприяє зниженню рівня розвитку інвалідизуючих ускладнень та смерті, підвищенню якості життя і зменшенню вартості лікування;
- ризиком розвитку гіпоглікемій, що негативно позначається на комплаєнсі

пацієнтів, тим самим збільшуючи кількість ускладнень та економічну складову лікування.

Треба зазначити, що інсулінотерапія – це динамічний процес, який потребує довготривалого титрування дози протягом 8-12 тиж [10]. Це можливо лише за умови взаємодії лікарів на всіх етапах лікування. Якщо лікар стаціонару тільки ініціює інсулінотерапію та розробляє стратегію титрування, то досягнення кінцевої оптимальної дози та цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є амбулаторним процесом.

Основною перешкодою титрування дози інсуліну вважається гіпоглікемія, яка, згідно з результатами низки контрольованих клінічних досліджень, спостерігається у 83% пацієнтів із ЦД 1 типу та в 46% хворих на ЦД 2 типу. У реальній клінічній практиці показники ці ще вищі, що пов'язано з нижчим рівнем комплаєнсу [11-13]. Ось чому лікарі часто занадто обережні при веденні пацієнтів із ЦД 2 типу і не застосовують стратегію «лікування до досягнення цілі» через страх розвитку у хворого гіпоглікемії та збільшення маси тіла, у той час як відстрочка інтенсифікації терапії навіть лише на 1 рік підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда, інсульту і серцевої недостатності [14, 15].

Ще одним фактором, який зумовлює низький рівень контролю ЦД в українській популяції, є вид інсуліну, що використовується: на сьогодні 85% хворих отримують людський інсулін і лише 15% – аналоговий (рис. 2) [7].



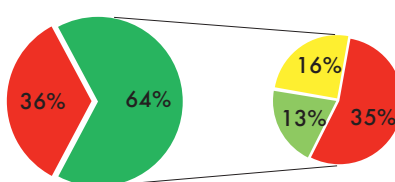
Для забезпечення пацієнтів інсуліном у 2016 р. в Україні були запроваджені система реімбурсації та електронний реєстр хворих, що отримують інсулін. Це допомогло оцінити реальні епідеміологічні показники щодо ЦД, про які розповіла у своїй доповіді доцент кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ірина Миколаївна Кондрацька.

Згідно з даними реєстру, незважаючи на позитивну динаміку, декомпенсація стану спостерігається більш як у половині пацієнтів із ЦД усіх вікових груп (рис. 3).

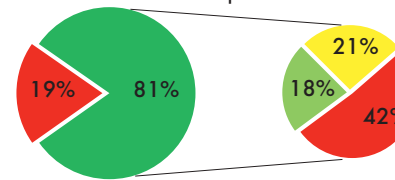
Однією з причин недостатньої компенсації є незадовільний рівень обізнаності лікарів-ендокринологів про потребу в титруванні дози, насамперед в амбулаторних умовах. Регулювання цього питання відбувається на державному рівні. Відповідно до листа-роз'яснення № 3.22-58/1527/12-740 від 22.05.2018 заступника міністра охорони здоров'я для керівників структурних підрозділів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій:

- Корекцію схеми та дози інсулінотерапії лікар-ендокринолог може проводити амбулаторно.
- Первинне призначення інсулінотерапії хворим на ЦД 1 типу здійснюється лікарем-ендокринологом в умовах спеціалізованого стаціонару (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021).
- Первинне призначення інсулінотерапії хворим на ЦД 2 типу (наказ МОЗ від 21.12.2012 № 1118) на амбулаторному

Контроль HbA_{1c} (%) у хворих на ЦД 2 типу, які отримують інсулін – 2018 рік



Контроль HbA_{1c} (%) у дорослих на ЦД 1 типу – 2018 рік



Компенсація дітей (HbA_{1c} %) з ЦД – 2018 рік

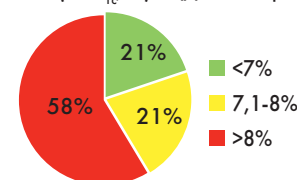


Рис. 3. Контроль HbA_{1c} (%) у хворих на ЦД різних вікових груп (аналіз даних за 2018 рік)

рівні здійснюється лікарем-ендокринологом як фахівцем, що надає спеціалізовану (вторинну) медичну допомогу.

Таким чином, у разі наявності на амбулаторному рівні лікаря-ендокринолога для призначення інсуліну пацієнтам із ЦД 2 типу госпіталізація не є обов'язковою.



Керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Любов Соколова назвала чинні нормативні

документи, які регулюють призначення інсуліну та шлях пацієнта, що потребує інсулінотерапії. А саме:

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затверджений наказом МОЗ від 21 грудня 2012 року № 1118 [16].

2. Постанова Кабінету міністрів України «Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну» від 23 березня 2016 р. [17].

3. Методичні рекомендації щодо призначення препаратів інсуліну хворим на цукровий діабет у закладах охорони здоров'я, зі змінами від 26 березня 2014 р. (Наказ МОЗ № 220) [18]. Документ має рекомендаційний характер, але може набути більшої сили у разі відсутності затверджених локальних протоколів із прописаним маршрутом пацієнта.

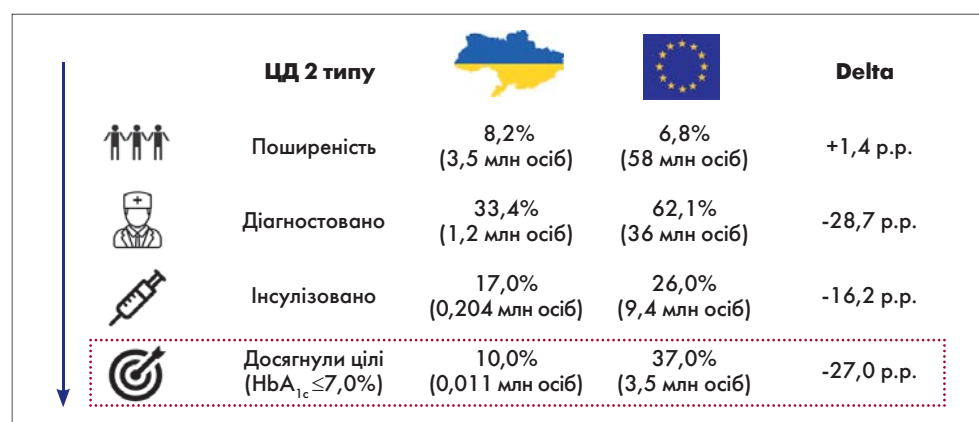


Рис. 1. Епідеміологічні показники рівня поширеності, діагностування й контролю ЦД 2 типу в Україні та світі

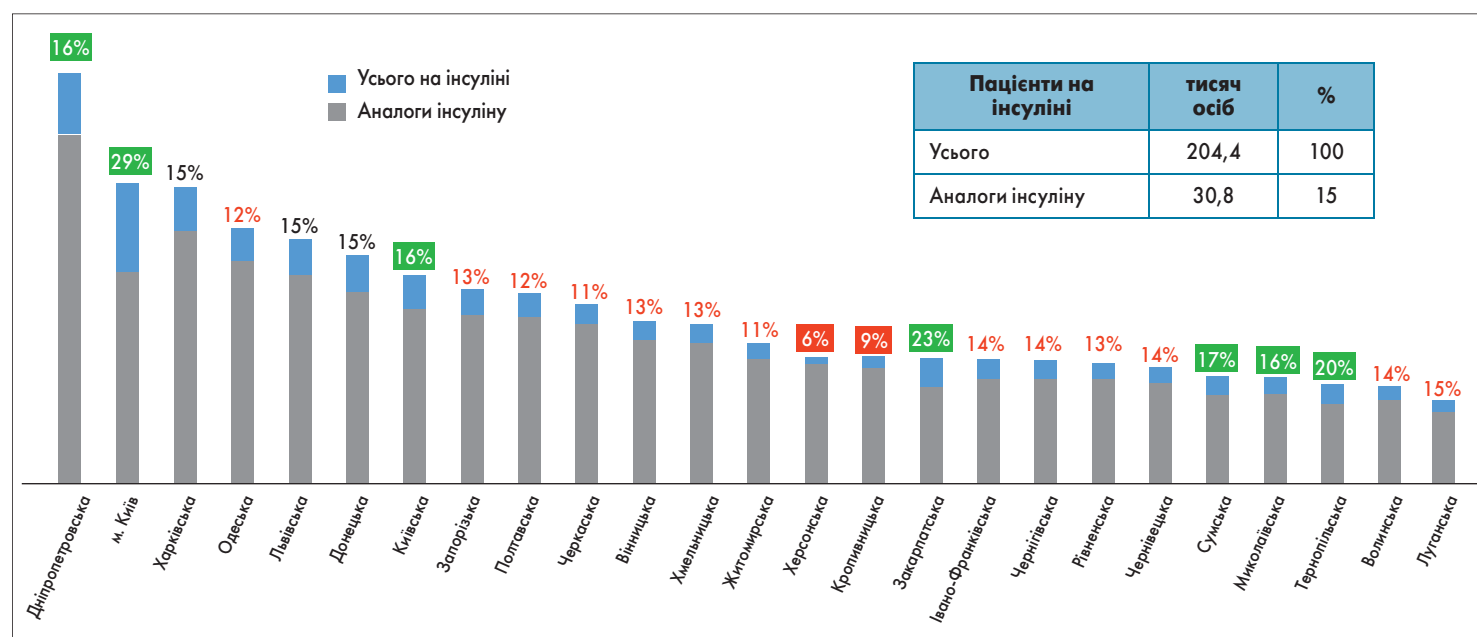


Рис. 2. Кількість хворих на ЦД, які перебувають на інсуліні та його аналогах (аналіз даних за 2018 рік по регіонах України)

Згідно з цими нормативно-правовими актами можна виділити такі ситуації при призначенні інсулінотерапії:

I. Пацієнт отримує інсулін уперше
Пацієнти з ЦД 1 типу
Первинне призначення препаратів інсуліну пацієнтам із ЦД 1 типу здійснюється виключно у стаціонарі.

Пацієнти з ЦД 2 типу
За відсутності стану компенсації та позитивної динаміки показника HbA_{1c} протягом 6 міс хворим на ЦД 2 типу, які отримують пероральні цукрознижувальні препарати, при призначенні інсулінотерапії надавати перевагу генно-інженерним формам інсуліну.

II. Пацієнта переводять із людських генно-інженерних препаратів інсуліну на аналоги інсуліну
• У разі наявності алергії, індивідуальної непереносимості або неефективності людських генно-інженерних препаратів інсуліну, тяжких ускладнень ЦД або лабільного перебігу з високим ризиком розвитку гіпоглікемії, що задокументовано, супутніх тяжких серцево-судинних захворювань для запобігання розвитку судинних катастроф (інфаркт, інсульт) на тлі гіпоглікемічних станів, супутніх тяжких захворювань нирок, що супроводжуються хронічною нирковою недостатністю II-IV ступенів, здійснювати призначення препаратів аналогів інсуліну в умовах стаціонарного відділення комісійно у складі

трьох лікарів: ендокринолога, завідувача профільного відділення, головного позаштатного фахівця зі спеціальності «Ендокринологія».

- Розглянути перехід з інсуліну НПХ на аналог інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін) в осіб, які:
 - не досягають свого цільового рівня HbA_{1c} через значну гіпоглікемію, або
 - відчувають значну гіпоглікемію при прийомі інсуліну НПХ незалежно від досягнутого рівня HbA_{1c} , або
 - не мають можливості використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ, але здатні вводити інсулін безпечно й точно, якщо перейдуть на аналог інсуліну пролонгованої дії, або
 - потребують допомоги від доглядача або медичного працівника для введення ін'єкції інсуліну і яким перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії дасть можливість зменшити кількість щоденних ін'єкцій.

III. Пацієнта переводять з аналогів інсуліну на людські препарати інсуліну
У разі відсутності у хворого позитивної динаміки стану компенсації ЦД (за показником HbA_{1c}) протягом 6 міс лікування препаратами аналогів інсуліну, у тому числі через відсутність самоконтролю, перевести такого хворого

на генно-інженерні препарати інсуліну в умовах стаціонарного відділення комісійно у складі трьох лікарів: ендокринолога, завідувача профільного відділення, головного позаштатного фахівця зі спеціальності «Ендокринологія».

Отже, є певні практичні моменти, які потребують уточнення на регуляторному рівні, а саме:

- Можливість призначення аналогу інсуліну в якості першого інсуліну.
- Процедура переведення з людських інсулінів на аналоги (наприклад, немає інформації про рівень HbA_{1c} і тривалість терапії генно-інженерним інсуліном та виникають труднощі при формуванні комісії).
- Процедура переведення з аналогів інсуліну на людські: чи не погіршить це рівень компенсації діабету і чи не нашкодить пацієнту?

Розібратися з цим та багатьма іншими питаннями допомогли представники референтних країн, а саме **професор Zoltan Taybani (Угорщина), професор Guenka Petrova (Болгарія), професор Nebojsa M. Lalic (Сербія)**. Загальні принципи ведення пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, та дані щодо реімбурсації в цих країнах відображено в таблиці.

Досвід референтних країн, який можна вважати добрим підґрунтям для створення належної системи ведення пацієнтів із ЦД, потребує подальшого вивчення та імплементації.

На основі обговорень учасники Ради експертів сформулювали такі висновки та пропозиції:

- Незважаючи на тенденцію до покращання глікемічного контролю пацієнтів із ЦД в Україні (збільшився відсоток обстежених хворих і пацієнтів, які досягли показника $HbA_{1c} < 7\%$), у цілому він залишається незадовільним.
- Основною причиною цього є низька доза інсуліну, яку отримують пацієнти, перебуваючи на терапії як людськими, так і аналоговими інсулінами.
- Головними перешкодами в досягненні належної дози інсуліну є відсутність адекватного титрування дози інсуліну, страх перед гіпоглікемією та недостатня обізнаність пацієнтів щодо основних правил лікування ЦД.
- В усуненні зазначених бар'єрів може допомогти призначення аналогів інсуліну та фіксованої комбінації базального інсуліну та агоніста ГПП-1. Ці препарати дають можливість ефективно інтенсифікувати лікування без збільшення ризику набору ваги, гіпоглікемії та, завдяки одноразовому введенню протягом доби, підвищують комплаєнс.
- Необхідно спрямувати зусилля лікарів на просвітницьку роботу у хворих на ЦД.
- Чинна модель реімбурсації інсулінів є безперечним позитивним досягненням системи охорони здоров'я в Україні. Дана система реімбурсації інсулінів дозволила перейти від корумпованих схем тендерної системи до прозорого призначення інсулінів залежно від клінічних потреб окремих пацієнтів.
- Важливо зберегти в Україні чинну модель реімбурсації інсулінів та принципи їх призначення.

Сформульовані рекомендації могли б у майбутньому допомогти в регулюванні проблеми реімбурсації препаратів інсуліну в Україні та покращити життя кожного пацієнта з ЦД.

Література

- Демографічна та соціальна статистика. Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm
- Endocrinology. Major statistical KPIs. Kyiv, 2017.
- Published E-Registry data, Nov 2018.
- IDF Atlas, 2018 (adjusted 20-79 years).
- Stone M.A. et al. Quality of Care of People With Type 2 Diabetes in Eight European Countries. Diabetes Care 2013; 36:2628-38.
- De Pablos-Velasco P. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80:47-56.
- Morion. Insulins Market FY2018 (Retail+Hospital).
- Stratton I.M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. BMJ 2000; 321:405-412.
- Holman R.R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. New Engl J. Med 2008; 359:1577-89.
- Owens D.R. et al. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106:264-74.
- Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014; 10:711-722.
- American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1):55-64.
- Khunti K. et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab 2016; 18:907-15.
- Paul S.K. et al. Cardiovasc Diabetol. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. 2015;14:100.
- Ross S.A. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. Am J Med. 2013;126: 38-48.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затверджений наказом МОЗ від 21 грудня 2012 р. № 1118.
- Постанова Кабінету міністрів України «Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну» від 23 березня 2016 р.
- Методичні рекомендації щодо призначення препаратів інсуліну хворим на цукровий діабет у закладах охорони здоров'я, зі змінами від 26 березня 2014 р. (Наказ МОЗ № 220).

Підготувала **Ганна Кирпач**



Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1 и 2 типа: необходимо ли лечение?

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы (ПЖ) тесно связаны между собой как анатомически, так и функционально. У пациентов, страдающих диабетом, часто возникают абдоминальные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, диарея, стеаторея и снижение веса. Нарушения экзокринной функции ПЖ, по-видимому, являются частыми осложнениями сахарного диабета (СД). Тем не менее они в большинстве случаев упускаются из виду. В данном систематическом обзоре подытожена информация относительно распространенности и симптоматики экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) при СД, патомеханизма и сложности диагностики и терапии ЭПН.

Введение

Как уже было отмечено, экзокринная и эндокринная части ПЖ тесно связаны между собой. Таким образом, патологические состояния в экзокринной ткани могут вызывать нарушения эндокринной функции и наоборот. Под ЭПН понимают дефицит экзокринных ферментов ПЖ, который приводит к неспособности поддерживать нормальные процессы пищеварения. Основной функцией ферментов ПЖ является гидролиз белков (трипсиногены, проэластаза, мезотрипсин), углеводов (α -амилаза), липидов (липаза) и нуклеотидов (ДНКаза, РНКаза). Хронический панкреатит — наиболее частая причина развития ЭПН. Резекции желудка и ПЖ, муковисцидоз, обструкция основного протока ПЖ (например, опухоли ПЖ и ампулярные опухоли), снижение ее стимуляции (например, целиакия) или инактивация кислотой панкреатических ферментов (например, синдром Золлингера-Эллисона) также могут привести к развитию ЭПН. Кроме того, было показано, что ЭПН присутствует у значительного количества (10-74%) пациентов с СД. Однако значение этих результатов было поставлено под сомнение, и неясно, является ли диабет причиной каких-либо симптомов ЭПН, или требует какого-либо лечения ЭПН при СД.

У пациентов с СД часто возникают абдоминальные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, диарея, стеаторея и снижение веса. Эти симптомы могут быть связаны с побочными эффектами принимаемого метформина, влиянием вегетативной невропатии на функцию кишечника, незначительным избыточным ростом кишечной микрофлоры, целиакией или ЭПН. Нарушения экзокринной функции ПЖ у больных СД в большинстве случаев упускаются из виду. Проведение тестирования и диагностики этого состояния требует больших знаний и осведомленности. Предыдущие исследования повысили вероятность того, что заместительная ферментная терапия при ЭПН улучшает родственные симптомы и может помочь контролировать выделение глюкозы.

Цель этой статьи — провести обзор существующих представлений об ЭПН при СД.

Стратегия поиска

Систематический обзор проводился в соответствии с критериями предпочтительных данных отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA-P) 2015 года. Был осуществлен систематический поиск в трех базах данных: Pubmed, Embase и Cochrane по следующим предметным рубрикам (MeSH): «сахарный диабет» И «функция поджелудочной железы» ИЛИ «экзокринная панкреатическая недостаточность» ИЛИ «фекальная эластаза» ИЛИ «секретин» ИЛИ «холецистокинин» ИЛИ «стеаторея» или «заместительная ферментная терапия».

Клинические исследования отвечали критериям приемлемости, если в них сообщалось о данных экзокринной функции ПЖ у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типа. Публикации о диабете типа 3c были исключены. Копии, публикации и повторные публикации, доступные только в форме реферата, обзорные статьи были исключены. Более того, в данный систематический обзор не вошли статьи с неправильным дизайном исследования и критериями включения пациентов.

Распространенность ЭПН при СД

В последние десятилетия появилось множество сообщений об ЭПН у больных СД. В ранних исследованиях экзокринную панкреатическую функцию оценивали по методу золотого стандарта прямых панкреатических функциональных тестов (панкреозимин-секретинный тест). ЭПН была обнаружена у 52,4% пациентов (18-100%). Однако в этих исследованиях приняло участие только небольшое количество пациентов, поскольку прямые панкреатические функциональные тесты являются инвазивными, времязатратными и дорогостоящими.

Таким образом, для оценки экзокринной функции ПЖ при СД необходим менее инвазивный, экономически эффективный тест. Тест на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) позволяет измерять уровни эластазы-1 — протеолитического фермента, продуцируемого ацинарными клетками ПЖ. Уровень ФЭ-1 коррелирует с выбросом других ферментов ПЖ, эластаза в кале стабильна и легко измеряется. ФЭ-1 продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность при умеренной и тяжелой ЭПН. Поэтому в настоящее время измерение уровня ФЭ-1 стало инструментом скрининга при определении ЭПН. При измерении ФЭ-1 распространенность ЭПН составляла в среднем 40% (26-74%) при СД 1 типа и в среднем 27% (10-56%) при СД 2 типа.

По результатам многих исследований, распространенность ЭПН при обоих типах диабета очень гетерогенна. Тем не менее в большинстве из этих работ учитывались случаи с предшествующим заболеванием ПЖ, что могло привести к возможному искажению результатов. В двух последних исследованиях ЭПН при СД была менее распространена, нежели в предыдущих, вероятно, из-за того, что панкреатический диабет (тип 3c, согласно новой классификации Американской диабетической ассоциации — тип 4) был исключен. Низкий уровень ФЭ-1 был отмечен только у 5,4% из 150 пациентов с СД 1 и 2 типа после исключения пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с операциями брюшной полости в анамнезе, другими известными причинами мальабсорбции, предшествующего заболевания ПЖ и СД, длившегося <5 лет. В другом недавнем исследовании ЭПН диагностировали путем определения концентрации ФЭ-1 у 16,8% пациентов с диабетом 2 типа после исключения пациентов

с аномальной морфологией ПЖ. Действительно, распространенность хронических заболеваний ПЖ у пациентов с диабетом может быть высокой, поскольку в недавних дискуссиях было высказано предположение о недооценке в прошлом панкреатического СД (тип 4), который мог составлять около 8% всех случаев развития диабета.

Распространенность морфологических изменений экзокринной части ПЖ при СД

В нескольких исследованиях изучались морфологические изменения экзокринной части ПЖ при СД. При гистологическом исследовании у почти 50% пациентов с СД 1 типа ПЖ атрофичная и фиброзная, с жировой инфильтрацией и потерей ацинарных клеток. При УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ у пациентов с СД отмечалось уменьшение размера ПЖ. Патологические изменения в протоках диагностируются при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 76% больных СД. Интересно, что эти изменения в протоках не связаны с типом СД, продолжительностью заболевания или возрастом.

Патофизиология

Механизм развития ЭПН при СД многофакторный (рис.). Атрофия ПЖ связана с СД и играет главную роль в развитии ЭПН.

Инсулин оказывает трофическое действие на ацинарную ткань ПЖ через инсуло-ацинарную портальную систему, поэтому уменьшение поступления инсулина может привести к атрофии ПЖ. Кроме того, было показано, что у пациентов с СД существует взаимосвязь между уменьшением объема ПЖ и ЭПН.

Установлено, что острая форма гипергликемии ингибирует базальную и стимулированную холецистокинином секрецию ферментов ПЖ посредством инсулиннезависимого механизма.

Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) играют решающую роль в развитии фиброза ПЖ. Было продемонстрировано, что гипергликемия способствует пролиферации и активации ПЗК и стимулирует образование коллагена ПЗК через пути протеинкиназы C и митоген-активируемой протеинкиназы p38, что приводит к фиброзу ПЖ.

Гормоны островков (например, глюкагон и соматостатин) оказывают влияние на экзокринную ткань, поэтому недостаток этих гормонов ведет к нарушению синтеза ферментов и экзокринной недостаточности.

Диабетическая микроангиопатия приводит к недостаточной перфузии через локальную микроангиопатию, к ишемии экзокринной части ПЖ, а также ее фиброзу, атрофии и ЭПН. Вегетативная невропатия может вызвать нарушение рефлексов (энтеропатии)

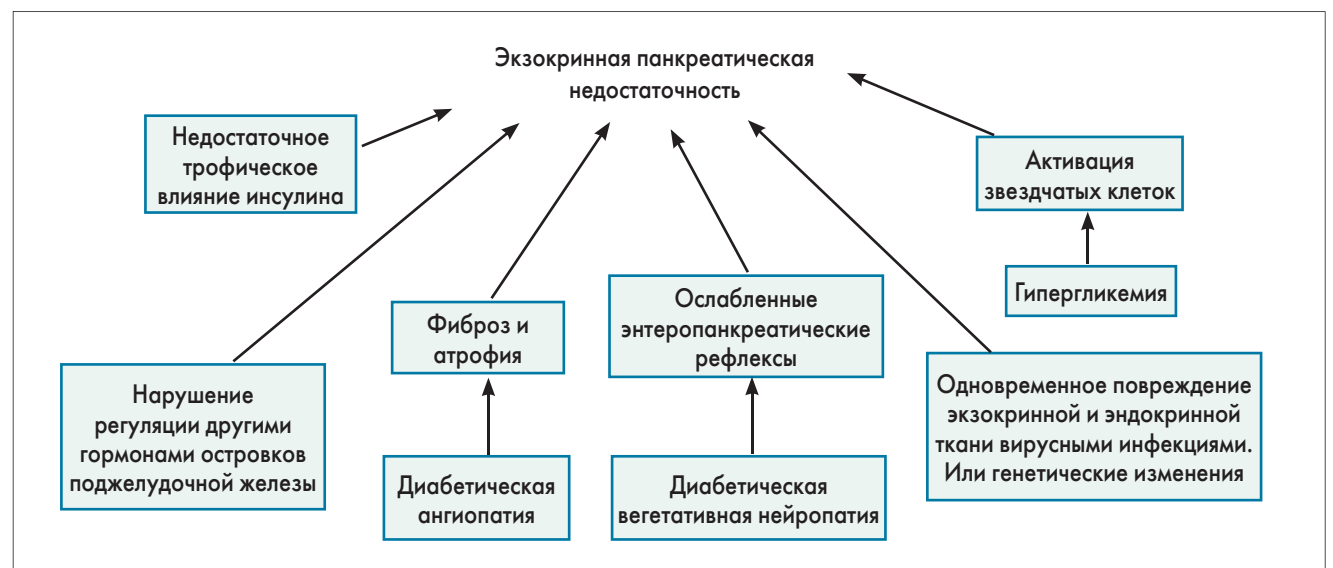


Рис. Механизм возникновения ЭПН при СД

и ЭПН. Кроме того, вирусные инфекции, аутоиммунные реакции или генетические изменения в виде одноосновной делеции в переменном количестве tandemных повторов, содержащих экзон 11 в гене липазы эфира карбоновой кислоты, могут усиливать одновременное повреждение экзокринной и эндокринной ткани.

Более высокая распространенность ЭПН при СД 1 типа объясняется наличием более выраженного дефицита инсулина, более длительной продолжительностью заболевания и более высокой частотой микрососудистых осложнений, характерных для СД 1 типа.

Взаимосвязь между продолжительностью диабета и распространенностью ЭПН является противоречивой. В предыдущих исследованиях была описана зависимость или, по меньшей мере, небольшая взаимосвязь низкого уровня ФЭ-1 при СД 2 типа и возраста, в котором развился диабет, продолжительностью болезни и относительно высокой концентрацией гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), что свидетельствует о том, что экзокринная дисфункция является долгосрочным осложнением диабета. Однако другие исследования показали, что нет никакой связи между концентрацией фекальной эластазы и продолжительностью диабета. В остальных случаях была описана обратная корреляция между продолжительностью СД и уровнем HbA_{1c}, а также отмечалась положительная взаимосвязь уровней С-пептида и ФЭ-1. Долгосрочное проспективное исследование обнаружило, что легкая и умеренная степени ЭПН развиваются при СД рано и не прогрессируют.

Сегодня больше внимания уделяется сигнальной функции белков при воспалении ПЖ и диабете, вызванном панкреатической недостаточностью. В предыдущем исследовании уровни общей PKB (протеинкиназы B), белков p70S6K, 4E-BP1, ERK1/2 и NF-карра-В ПЖ у пациентов с диабетическим панкреатитом были значительно снижены по сравнению с контрольной группой, хотя благодаря фосфорилированию p70S6K1, 4E-BP1, ERK1/2 и убиквитинированию белка они существенно повысились по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что эти факторы отвечают за пониженный синтез ферментов и развитие атрофии ПЖ.

Симптомы ЭПН у пациентов с диабетом

Основными клиническими симптомами ЭПН являются нарушения пищеварения и мальабсорбция жиров, включая стеаторею, боль в животе, метеоризм, вздутие живота и потерю веса. Как следствие неполноценного питания ЭПН ассоциируется с низким содержанием микроэлементов в сыворотке, растворимых в липидах витаминов (витамины А, D, Е и К), микроэлементов, альбумина, преальбумина и липопротеинов. Низкий уровень витамина D в сыворотке приводит к остеопорозу и повышенному риску переломов. Недостаток белков в питании и мальабсорбция витамина D и других микроэлементов имеют более высокий риск инфицирования из-за влияния на врожденные и приобретенные иммунные реакции.

Несмотря на то что ЭПН часто встречается при СД, данные о ее симптомах при диабете ограничены. Желудочно-кишечные (ЖК) симптомы часто встречаются у пациентов (27-87%) с СД 1 и 2 типов. В недавнем исследовании М.Н. Cummings и соавт. у 24% пациентов отмечались один или несколько ЖК симптомов, связанных с диагнозом ЭПН (согласно Бристольской шкале стула 5-7, стеаторея или потеря массы тела). У 42% этих пациентов был низкий уровень ФЭ-1, что указывало на наличие ЭПН. Можно сделать вывод, что скрининг с помощью ФЭ-1 эффективен у пациентов с ЖК симптомами, свидетельствующими об ЭПН. Более того, в этом исследовании стеаторея оказалась плохим маркером ЭПН при диабете, поскольку только у меньшего числа пациентов со стеатореей был низкий уровень ФЭ-1. Было бы логично предположить, что у пациентов с ЭПН и диабетом снижается масса тела, то есть они имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ). Однако существенных отличий ИМТ у пациентов с диабетом со сниженной или нормальной концентрацией ФЭ-1 не было выявлено. Не согласовываясь с этими данными, результаты другого исследования свидетельствуют об отсутствии зависимости между размером

ПЖ и ИМТ у пациентов с СД. Кроме того, ЭПН, обнаруженная при низких концентрациях ФЭ-1, часто встречается у пациентов с диабетом и избыточной массой тела, а больные с СД и избыточной массой тела (ИМТ >25 м/кг²) могут подвергаться повышенному риску развития ЭПН.

Диагностика ЭПН

Диагностика ЭПН основывается на клинических симптомах или плохом гликемическом контроле, несмотря на сбалансированное питание, антидиабетическую терапию и соблюдение пациентом предписаний врача. Определение концентрации ФЭ-1 — наиболее удобный способ диагностики ЭПН. Ранее было продемонстрировано, что снижение концентрации ФЭ-1 является чувствительным методом при умеренной и тяжелой формах ЭПН (чувствительность 87% и 95% соответственно) и значительно коррелирует с прямыми панкреатическими функциональными тестами, усвоением жиров и степенью тяжести хронического панкреатита по Кембриджской классификации. Концентрация ФЭ-1 коррелирует со степенью тяжести ЭПН: концентрация <200 мкг/г в кале указывает на наличие умеренной ЭПН, тогда как концентрация <100 мкг/г в кале свидетельствует о тяжелой степени ЭПН. Показатель активности ФЭ-1 недостаточно чувствителен в отношении определения умеренной ЭПН, но если уровень ФЭ-1 снижен, есть большая вероятность выявить изменения в протоках ПЖ и стеаторею.

ЭПН также может быть диагностирована с помощью дыхательного теста с использованием смешанных триглицеридов ¹³C путем измерения концентрации ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе после употребления меченного радиоактивным изотопом пробного завтрака, содержащего известное количество жиров. Точность теста аналогична точности определения ФЭ-1 при диагностике ЭПН.

Определение коэффициента абсорбции жиров (КАЖ) является еще одним золотым стандартом диагностики ЭПН, хотя его не определяют при СД. Во время 72-часового периода сбора кала пациент потребляет 100 г жира в сутки. Нарушение абсорбции жиров диагностируется при >7 г жира / 100 г стула в сутки, тяжелая форма стеатореи — при >15 г/сутки. Однако диагностика с помощью диеты достаточно трудоемка, 3-дневный сбор кала неудобен как для пациентов, так и для персонала лаборатории, поэтому КАЖ не применяется в рутинной клинической практике. Эту методику используют для оценки эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при ЭПН.

Прямые панкреатические функциональные тесты считаются золотым стандартом диагностики ЭПН, и они, безусловно, имеют преимущества перед непрямыми тестами. Однако прямые тесты требуют много времени, они дорого стоят, неудобны для пациентов и доступны только в нескольких научных центрах.

Терапия

ЗФТ применяется при ЭПН для предотвращения симптомов мальабсорбции, таких как стеаторея, и для обеспечения физиологической потребности в получении питательных веществ путем коррекции нарушенного пищеварения. Вопросы эффективности ЗФТ при ЭПН, связанной с диабетом, рассматривались только в очень ограниченном количестве публикаций, и результаты исследований являются противоречивыми. В трех небольших исследованиях изучалась эффективность ЗФТ у пациентов с СД, вторичным по отношению к хроническому панкреатиту. В ходе лечения с применением ЗФТ через 6 мес у пациентов с СД, возникшим в результате тропического калькулезного панкреатита, уровень глюкозы после приема пищи и гликированного гемоглобина по сравнению с исходными данными значительно снизился. Напротив, как указывают другие авторы, при ЗФТ средние значения глюкозы не улучшались; ЗФТ вызвала потенциально опасные для жизни нарушения контроля глюкозы у инсулинозависимых пациентов с СД, возникшим на фоне хронического панкреатита.

Однако недавнее двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ЗФТ у пациентов с ЭПН на фоне хронического

панкреатита показало, что результаты эффективности и профиль нежелательных явлений для ЗФТ сопоставимы у пациентов с диабетом и без него. Более крупное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что ЗФТ безопасна, но не оказывает влияния на гликемический контроль пациентов с СД, получавших инсулин, если ФЭ-1 <100 мг/г. Уменьшение эпизодов легких и умеренных гипогликемических состояний было выявлено через 16 нед лечения при приеме четырех капсул по 10 000 ЕД ММФ панкреатина на один основной прием пищи и двух капсул по 10 000 ЕД ММФ панкреатина на один промежуточный прием пищи, что свидетельствует о более стабильном контроле влияния инсулинотерапии. Однако это исследование нельзя назвать безупречным. Во-первых, пациентов выбирали согласно наличию у них ЭПН, независимо от того, имеются ли у них симптомы, связанные с ЭПН. Во-вторых, применяемая доза панкреатина может быть низкой. В недавних клинических рекомендациях указывается, что начальная рекомендованная доза ЗФТ должна составлять 50 000 МЕ липазы на один основной прием и 25 000 МЕ на каждый перекус, титрование допускается согласно наличию симптомов. Однако недавно полученные результаты подтверждают, что даже такая доза ЗФТ может оказаться недостаточной для нормализации пищеварения.

Секреция глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), индуцированного в ответ на прием пищи, снизилась у пациентов с ЭПН. Было продемонстрировано, что ЗФТ оказывает обратное влияние на нарушенный ответ на ГИП и, следовательно, восстанавливает инкретиновый эффект жиров. Эффект ЗФТ может быть полезен при гликемическом контроле пациентов с СД и ЭПН.

Несмотря на то что пациенты с диабетом и пониженной концентрацией ФЭ-1 могут не жаловаться на наличие ЖК симптомов, связанных с ЭПН, они все равно могут страдать от нарушенного обмена жиров, например от недостатка витамина D, как уже предполагалось ранее. Кроме того, у пациентов с СД имеется повышенный риск переломов костей. Показано, что ЗФТ повышает уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с СД и ЭПН, что важно для снижения повышенного риска переломов.

В нашем систематическом обзоре есть несколько ограничений. Во-первых, распространенность ЭПН при обоих типах диабета очень гетерогенна и варьирует от 5,1 до 80%. Во-вторых, примененный в исследовании золотой стандарт прямых панкреатических тестов для диагностики ЭПН, а именно секретин-панкреозимин-тест, ограничивается небольшим числом пациентов из-за его инвазивности. В-третьих, в большинстве исследований учитывались случаи с предшествующим заболеванием ПЖ, что могло повлечь возможное искажение результатов. В-четвертых, несмотря на то что ЭПН часто встречается при СД, данные о симптомах ЭПН при диабете недостаточны. Кроме того, вопросы эффективности ЗФТ при ЭПН, связанной с диабетом, рассматривались только в очень ограниченном количестве публикаций, и результаты исследований являются противоречивыми.

Заключение

Имеющихся на сегодня данных недостаточно, чтобы ответить на вопрос об эффективности ЗФТ при гликемическом контроле у пациентов с СД и ЭПН. Несомненно, существует необходимость в дальнейших рандомизированных клинических исследованиях. Пока можно только предложить подбирать ЗФТ пациентам с СД в зависимости от абдоминальных симптомов, которые могут быть связаны с ЭПН, и с учетом результатов анализа сывороточных пищеварительных факторов и уровня витамина D.

В случае положительного ответа на прием ферментных препаратов рекомендуется продолжать ЗФТ.

Zsori G, et al., Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review // Pancreatol (2018). P. 1-7.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный пер. с англ. Ирины Романовой

Актуальные вопросы интенсификации инъекционной терапии сахарного диабета 2 типа: расширение границ возможностей

В Киеве, при поддержке компании Санофи Украина, состоялся Совет экспертов, посвященный обсуждению нового подхода к интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Компания Санофи — мировой лидер в области различных медицинских решений, уже многие годы активно выступающий за внедрение новых научных открытий и международных стандартов в клиническую практику с целью повышения качества жизни пациентов.

В работе Совета принимали участие ведущие ученые и врачи — лидеры мнений, отечественные эксперты в области эндокринологии и диабетологии: доктор медицинских наук Л.К. Соколова, доктор медицинских наук Н.О. Перцева, доктор медицинских наук Т.Ю. Юзвенко, доктор медицинских наук Н.Н. Жердева, доктор медицинских наук О.В. Зинич, кандидат медицинских наук И.И. Смирнов, доктор медицинских наук А.М. Урбанович, доктор медицинских наук М.В. Власенко, доктор медицинских наук О.П. Кихтяк, медицинский руководитель по препарату Соликва по региону China&EM Sanofi Кьер Джабалла, а также представители медицинского департамента компании Санофи Украина.

Модератором мероприятия выступил заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Маньковский.



Научную часть Совета открыл доклад заведующей кафедрой эндокринологии ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Натальи Олеговны Перцевой, в котором она обозначила существующие проблемы в интенсификации терапии СД 2 типа и возможные пути их решения.

— Одной из основных проблем интенсификации инсулинотерапии является клиническая инертность на всех этапах лечения. Пациенты долгие годы находятся в состоянии гипергликемии, даже получая 2-3 пероральных сахароснижающих препарата (ПССП), что, в свою очередь, приводит к увеличению риска отдаленных микро- и макрососудистых осложнений. Добавление инсулина ускоряет достижение нормогликемии, но существует целый ряд потенциальных барьеров, ограничивающих своевременную и правильную терапию.

Достижение цели в лечении во многом зависит от исходного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — чем он ниже, тем больше процент пациентов, достигших нормальных значений этого показателя. Следует учитывать, что существенное влияние на уровень HbA_{1c} (>50 %) имеет постпрандиальная гипергликемия (ППГ), и невнимание к этому показателю — основное препятствие для достижения контроля заболевания, поскольку требует применения инсулина короткого действия.

Выбор медикаментозной терапии у пациентов с СД 2 типа также определяется уровнем HbA_{1c} . И если при значении HbA_{1c} <9 % можно обойтись монотерапией, то при ≥ 9 % требуется применение 2-3 ПССП, а при $HbA_{1c} \geq 10$ % назначают инсулинотерапию. Согласно статистическим данным, в Украине средний уровень HbA_{1c} у пациентов с впервые выявленным заболеванием составляет ≥ 9 %, но в основной своей массе они получают монотерапию ПССП, что не соответствует ни одному из руководств!

Хотя выбор ПССП должен учитывать профиль пациента и сопутствующую патологию, основная цель сахароснижающей терапии — достижение нормогликемии. Очень часто это не учитывается, и 50-70% пациентов с СД 2 типа на базальной инсулинотерапии не достигают уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ после первого года лечения.

Следует отметить, что в консенсусе [Американская ассоциация диабета / Европейская ассоциация изучения диабета] ADA/EASD, 2018 четко прописано место агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1). В комбинации с базальным инсулином они могут быть альтернативой перехода на инсулин короткого действия. И это важно, поскольку сложный режим инсулинотерапии ведет к пропуску инъекций по разным причинам, и чаще всего (52%) пропускают пациенты, находящиеся на базаль-болюсном режиме терапии.

Фиксированные комбинации инсулина и аГПП-1 уже доступны, а их применение может сократить количество инъекций по сравнению со свободным назначением препаратов. Не все пациенты адекватно контролируют глюкозу крови с помощью базального инсулина. В частности, это больные с высоким HbA_{1c} на старте лечения, высоким индексом массы тела (ИМТ), длительным течением заболевания и принимающие большое количество ПССП. Они будут нуждаться в интенсификации терапии, а именно комбинации инсулина с аГПП-1.

Таким образом, необходимо стремиться к обеспечению адекватного контроля гликемии, своевременной интенсификации инсулинотерапии и выбору ее правильного режима, что позволит уменьшить частоту осложнений СД.



В своем выступлении заведующая отделением возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Олеся Вадимовна Зинич предложила к обсуждению тему классификации аГПП-1 и оправданности их разделения на базальные и прандиальные в зависимости от длительности действия препаратов.

— Выбор того или иного препарата должен определяться доминантной мишенью гликемического контроля — гликемия натощак (ГН) или ППГ, и тут важно помнить, что при $HbA_{1c} < 7,3\%$ вклад ППГ в общее гипергликемическое воздействие составляет около 70%, тогда как вклад ГН выше у менее контролируемых пациентов.

Одной из важных детерминант ППГ является скорость опорожнения желудка — примерно 35% дисперсии гликемического ответа на пероральный прием углеводистой пищи в здоровом состоянии.

Одно из исследований по изучению фармакодинамических показателей ликсисенатида и лираглутида в течение 28 дней у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемых метформином, показало существенно более низкий



ППГ у ликсисенатида (почти на 2 ммоль/л), чем у лираглутида. Уровень ППГ ниже 7,8 ммоль/л также в 2 раза чаще встречался в этой же группе. Кроме этого, в некоторых случаях ППГ была даже ниже, чем ГН. Поэтому авторы предположили, что такое существенное снижение ППГ связано не с одним, а с несколькими факторами, что и было подтверждено в дальнейшем. Так, например, ликсисенатид более выраженно подавляет глюкагон, а уровень С-пептида на фоне его применения был существенно ниже, что связывают с более значимым влиянием на скорость опорожнения желудка. Вес более значимо снижал лираглутид. Тенденция к снижению HbA_{1c} была отмечена в обеих группах, но более значимой она была у пациентов, получавших лираглутид.

Пролонгированные аГПП-1, к которым относится лираглутид, имеют свои преимущества и недостатки. Для оптимальной эффективности пролонгированных аГПП-1 требуется наличие остаточной функции β -клеток, что не столь важно для коротких препаратов. Так, ликсисенатид улучшает гликемический контроль независимо от базовой функции β -клеток, предположительно из-за задержки опорожнения желудка, что указывает на его эффективность в снижении ППГ даже на более поздних стадиях течения СД 2 типа.

Таким образом, анализируя данные этих исследований, можно выделить группы пациентов, для которых прием тех или иных аГПП-1 будет более предпочтительным.

- **Базальные аГПП-1:** неэффективность 2-3 ПССП; повышенная ГН; нежелание пациента начинать инсулинотерапию; высокий ИМТ и высокая потребность в базальном инсулине.

- **Прандиальные аГПП-1:** достижение целевых значений ГН на фоне ПССП и/или базального инсулина, но с уровнем HbA_{1c} выше целевого; повышение дозы базального инсулина в период титрования до требуемого уровня ГН, сопровождающегося гипогликемиями; высокая потребность в прандиальном инсулине.



Основные результаты клинического исследования LixiLan по изучению комбинации базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида представил доктор медицинских наук, профессор Борис Никитович Маньковский.

— В этом масштабном исследовании приняли участие 25 стран и около 420 центров.

Клиническая программа состояла из нескольких этапов:

- В рамках исследований III фазы проводилась оценка эффективности и безопасности препарата у пациентов с СД, некомпенсированных на ПССП и базальном инсулине.





• Было проведено два рандомизированных контролируемых исследования:

- LixiLan-O: комбинация продемонстрировала преимущество в снижении HbA_{1c} у пациентов, получавших метформин и/или другие ПССП, в сравнении с группами гларгина (Гла) или ликсисенатида и с показателями безопасности, аналогичными таковым у Гла и лучшей гастро-интестинальной переносимостью по сравнению с ликсисенатидом;

- LixiLan-L: комбинация продемонстрировала преимущество в снижении уровня HbA_{1c} у пациентов, получавших Гла, с показателями безопасности, аналогичными таковым у Гла-100.

LixiLan-L: необходимо отметить влияние компонентов как на ГН, так и на ППГ с суммарным достижением значительного снижения уровня HbA_{1c} .

Было отмечено большее количество пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7\%$ без увеличения веса и гипогликемии в группе комбинации базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида по сравнению с Гла-100.

Таким образом, лечение комбинацией гларгина 100/ликсисенатида ассоциировалось с высокой эффективностью (55% пациентов достигли снижения $HbA_{1c} < 7\%$). Достижение более низких значений HbA_{1c} не увеличивало частоту развития гипогликемии по сравнению с монотерапией инсулином Гла-100, а также необходимо отметить нейтральное влияние на вес и более низкую частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, если сравнивать с приемом аГПП-1.



С докладом, посвященным субанализам исследования LixiLan, выступила **руководитель отдела диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, доктор медицинских наук Любовь Константиновна Соколова.**

Основной целью субанализа стала оценка факторов, способных оказать влияние на эффективность комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида.

Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на фоне приема данной комбинации, составило $>70\%$ (LixiLan-O) и $>50\%$ (LixiLan-L) независимо от ИМТ в отличие от монотерапии Гла и ликсисенатидом.

У пациентов с исходным $HbA_{1c} < 8\%$ удалось достичь целевых значений в 80% случаев по сравнению с 68% при $HbA_{1c} \geq 8\%$, что указывает на необходимость более раннего старта терапии для лучшей компенсации.

7-летняя продолжительность заболевания в LixiLan-O и 10-летняя в LixiLan-L как точки отсечения показали, что, независимо от стажа заболевания, комбинация инсулина гларгин 100/ликсисенатида одинаково хорошо

помогала достичь компенсации диабета более чем в 70 и 50% случаев соответственно.

Возраст пациентов также не имел значения — в исследовании LixiLan-L больные и <65 лет, и >65 лет достигли целевого HbA_{1c} более чем в 50% случаев.

Также значимым преимуществом комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида стала низкая вариабельность гликемии в течение дня по сравнению с Гла, что очень важно с точки зрения профилактики кардиоваскулярных рисков.

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- влияние стартового ИМТ, длительности диабета и возраста пациента на эффективность комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид не выявлено;
- в сравнении с базальным инсулином эффект комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид развивается быстрее и ассоциируется с меньшей вариабельностью действия.

Завершило работу Совета выступление **Кьера Джабалла**, который подробно рассказал о комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид и его особенностях.

— Комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид показана для лечения СД 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с ПССП, при неэффективности монотерапии и/или базального инсулина. Применяется однократно в течение дня не менее чем за 1 час до основного приема пищи. Максимальная суточная доза 40 ЕД.

Оценивая особые клинические группы пациентов и меры предосторожности, К.Джабалла выделил несколько важных моментов.

- Комбинацию инсулин гларгин 100/ликсисенатид можно назначать пациентам старшего возраста без коррекции дозы, однако опыт его применения у больных старше 75 лет ограничен.
- Данная комбинация противопоказана пациентам с тяжелой или терминальной почечной недостаточностью. Но у больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания она может быть назначена с частым мониторингом гликемии и коррекцией дозы. Потребность в инсулине у этих пациентов может быть снижена за счет замедления его метаболизма.
- При печеночной недостаточности потребность в инсулине также может уменьшаться из-за снижения способности к глюконеогенезу и замедления метаболизма инсулина, поэтому может потребоваться частый мониторинг концентрации глюкозы в крови и коррекция дозы.
- У детей моложе 18 лет, беременных и лактирующих женщин не применяется.
- У пациентов с панкреатитом в анамнезе следует проявить осторожность при назначении комбинации инсулин гларгин 100/ликсисенатид. Острый панкреатит

и тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта являются противопоказанием к применению.

Для удобства индивидуального подбора дозы комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид выпускается в двух шприц-ручках в различных дозовых диапазонах и разным цвете для снижения риска ошибочного введения препарата.

- Персиковая шприц-ручка 10-40.
- Оливковая шприц-ручка 30-60.

Пациенты, получавшие ранее ПССП или базальный инсулин не более 30 ЕД/сут, начинают с персиковой шприц-ручки 10-40 в дозе 20 ЕД.

Титрование дозы проводится в соответствии с индивидуальной потребностью в базальном инсулине, ориентируясь на показатели ГН. Использование шприц-ручки 10-40 позволяет титровать до максимальной дозы препарата 40 Ед.

Взяв за основу прозвучавшие доклады и обсуждение, эксперты Совета разработали рекомендации и приняли резолюцию, которая позволяет имплементировать в клиническую практику результаты последних исследований, открывающих новые возможности компенсации пациентов с СД 2 типа.

Рекомендации Совета экспертов

- ✓ Особое внимание следует обратить на своевременную интенсификацию лечения пациентов с СД 2 типа для обеспечения адекватного гликемического контроля и минимизации рисков осложнений.
- ✓ Оптимальный режим интенсификации терапии — залог достижения хорошего гликемического контроля и высокого комплаенса пациента. Режим интенсификации инъекционной терапии СД 2 типа с помощью фиксированной комбинации базального инсулина и аГПП-1 рекомендован ADA/EASD-2019.
- ✓ Согласно классификации аГПП-1 ликсисенатид относится к препаратам короткого действия с преимущественным влиянием на ППГ. Таким образом, фиксированная комбинация ликсисенатида и базального инсулина гларгина 100 позволяет достичь контроля ГН и ППГ, а также снижения HbA_{1c} до целевых значений.
- ✓ Результаты исследований LixiLan показали, что комбинация инсулин гларгин 100/ликсисенатид позволяет достичь целевых значений HbA_{1c} у большинства пациентов без набора веса и увеличения риска гипогликемии при лучшей переносимости лечения по сравнению с приемом базального инсулина или аГПП-1. Возраст пациентов, ИМТ и длительность заболевания не оказывают существенного влияния на эффективность препарата.
- ✓ Применение препарата простое и удобное. Подбор дозы и титрование проводятся согласно принципам ведения пациентов на базальном инсулине. На рынке Украины представлена персиковая шприц-ручка в дозовом диапазоне 10-40 ЕД.
- ✓ Профиль пациентов для назначения комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида:
 - HbA_{1c} — выше индивидуальных целевых значений;
 - ГН - N или ↑
 - ППГ — ↑
 - ИМТ - N или ↑
 - предшествующая терапия: метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы, ГПП-1, базальный инсулин.
 - сопутствующая терапия: метформин и другие ПССП в адекватных дозировках.

В ходе работы Совета участники принимали активное участие в обсуждениях, ссылаясь на новые клинические данные и делясь собственным опытом. Интересные, содержательные дискуссии дали возможность получить ответы на важные для эндокринологической практики вопросы:

- Комбинация базального инсулина гларгин 100 и ликсисенатида может вводиться за 1 час до приема пищи в любое удобное для пациента время (перед завтраком, перед обедом или перед ужином).
- Одна инъекция комбинации инсулина гларгин 100/ликсисенатида в сутки является достаточной благодаря выраженному снижению ППГ на фоне приема ликсисенатида после еды и остаточного эффекта при последующих приемах пищи.
- Комбинация инсулина гларгин 100/ликсисенатида обеспечивает длительный контроль гликемии даже с учетом снижения секреции инсулина со временем, потому что помимо непосредственного влияния базального инсулина прандиальный аГПП-1 в составе фиксированной комбинации дополнительно воздействует на секрецию глюкагона и скорость опорожнения желудка.
- На фоне применения комбинации базального инсулина гларгин 100/ликсисенатида пациенты быстрее достигают контроля гликемии вследствие одновременного влияния на ГН и ППГ, что очень важно с учетом их различного вклада в гипергликемический ответ при разных уровнях HbA_{1c} .
- Применение комбинации базального инсулина гларгин 100/ликсисенатида не ограничивается ИМТ и одинаково эффективно обеспечивает гликемический контроль как у больных с повышенной массой тела, так и у пациентов с нормальным весом.

Таким образом, благодаря новым технологичным разработкам контроль гликемии стал еще более простым, удобным, доступным и эффективным.

Подготовила **Ирина Чумак**

ФОРКСІГА / КСІГДУОпролонг

Додаткове зниження артеріального тиску^{#3,4}

Додаткове зниження маси тіла^{#3,4}



No1

**серед інгібіторів H3K792
за кількістю призначень у світі⁵⁻⁷**

Форксіга
(дапатіфозин)

Ксігдуо
ПРОЛОНГ
(дапатіфозин / метформін пролонгованої дії)

НЕ ЧЕКАЙ. ДІЙ

IA-1172 Approved March 2019

AstraZeneca 

Препарати сульфонілсечовини: аспекти застосування в клінічній практиці

Сьогодні в менеджменті цукрового діабету (ЦД) 2 типу застосовуються численні протидіабетичні засоби з різноманітними механізмами дії. Зокрема, препарати сульфонілсечовини (ПС), які використовуються в лікуванні ЦД 2 типу вже понад 50 років і, незважаючи на різноманітність сучасних цукрознижувальних засобів, залишаються одними з найбільш застосовуваних протидіабетичних препаратів. Ймовірно, це зумовлено їхньою невисокою вартістю та доступністю комбінованих із метформіном форм. Водночас застосування ПС, особливо старших поколінь, асоціюється з більшою поширеністю епізодів гіпоглікемії та підвищенням кардіоваскулярним ризиком. Нові ПС пролонгованої дії, безсумнівно, безпечніші, переважно завдяки зниженню кількості епізодів гіпоглікемії, у зв'язку з чим саме їм необхідно віддавати перевагу в менеджменті ЦД. У матеріалі розповідається про результати досліджень застосування ПС, їхній механізм дії та вплив на контроль глікемії.

Класифікація препаратів сульфонілсечовини

Як уже було зазначено, у терапії ЦД 2 типу застосовуються протидіабетичні засоби з різноманітними механізмами дії: ПС, глініди, тiazолідиніони, бігуаніди, інгібітори альфа-глюкозидази, а також інкретиноміметики: інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GPI-1). Попри велику кількість доступних сьогодні цукрознижувальних засобів, ПС залишаються одними з найбільш застосовуваних у лікуванні ЦД 2 типу препаратів.

ПС були відкриті в 1942 році, коли М. Janbon та співавт. встановили, що деякі сульфонаміди спричиняють розвиток гіпоглікемії в експериментальних тварин. Згодом на основі результатів цього дослідження був синтезований перший представник ПС, який застосовувався у веденні ЦД – карбутамід (1-бутил-3-сульфонілсечовина). У подальшому реалізацію карбутаміду було призупинено через несприятливий вплив препарату на кістковий мозок. Уже в 1960-х роках стали доступними два покоління ПС. Препарати 1-го покоління – толбутамід і хлорпропамід – сьогодні не застосовуються. Препарати 2-го покоління – гліклазид, гліпізид, глібенкламід і глімепірид – широко використовуються в терапії ЦД 2 типу. Вони однаково ефективні щодо зниження рівня глюкози в крові, проте мають відмінності в абсорбції, метаболізмі та дозуванні (табл.).

ПС мають призначатися пацієнтам із ЦД, без надмірної маси тіла, а також тим, кому застосування метформіну протипоказане або не допомагає досягти належного контролю глікемії.

Механізм дії

ПС ефективні лише за умови наявності в підшлунковій залозі (ПЗ) функціонуючих β-клітин. Головний ефект застосування ПС – підвищення концентрації інсуліну в плазмі, яке досягається двома шляхами: стимуляцією секреції інсуліну β-клітинами ПЗ і зниженням печінкового кліренсу інсуліну. У перший місяць лікування зазначається швидке зростання рівня інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози, що призводить до зниження рівня глікемії.

Разом із тим на сьогодні добре вивчений механізм посилення секреторної активності β-клітин у відповідь

на застосування ПС. Зв'язуючись зі специфічними сульфонілсечовинними рецепторами (sulfonylurea receptor, SUR), ПС блокують надходження K^+ всередину клітини через АТФ-залежні канали. Унаслідок зниження надходження K^+ розвивається деполяризація клітини, відкриття Ca^{2+} -каналів та надходження Ca^{2+} у цитозоль. Збільшення надходження Ca^{2+} призводить до скорочення філаментів актоміозину, що відповідає за екзоцитоз інсуліну. Як наслідок, відбувається негайна секреція інсуліну у великих кількостях (рис.).

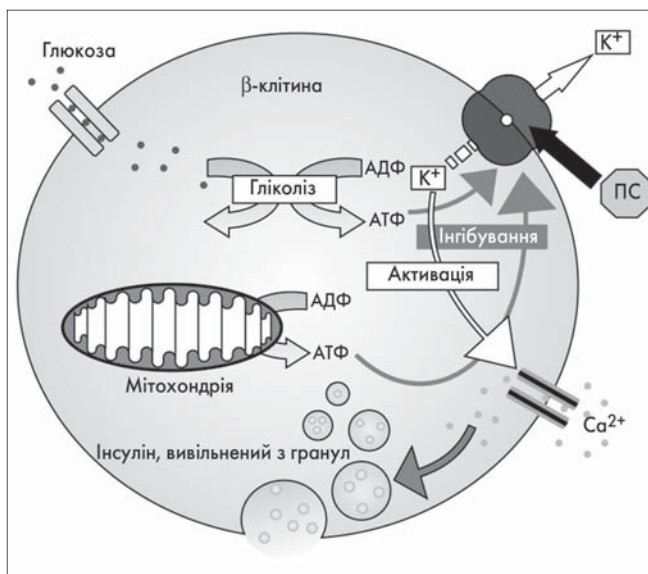


Рис. Механізм дії ПС

Рецептор SUR1 – протеїн, що складається з 1581 амінокислоти та має високу спорідненість із глібенкламідом. SUR1 є представником суперродина транспортних білків – АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів (ATP-binding cassette, ABC), що містять дві нуклеотидзв'язуючі структури (nucleotide binding folds, NBF) NBF-1 та NBF-2. Кожна з цих структур містить наступні послідовності: Walker A, Walker B та сигнатурну SGGQ

ABC-послідовність, і це має важливе значення в нуклеотидній регуляції функціональної активності білків ABC. Рецептор SUR1 містить три трансмембранні домени (transmembrane domains, TMD): TMD0, TMD1 та TMD2, які, своєю чергою, складаються із сегментів трансмембран (TM). Зокрема, TMD0 містить сегменти TM від 1 до 5, TMD1 – сегменти TM від 6 до 11, а TMD2 – сегменти TM від 12 до 17. Рецептори SUR1 у високих рівнях експресуються в острівцях підшлункової залози, також присутні в головному мозку.

Окрім рецепторів SUR1 є рецептори SUR2A (раніше відомі як рецептори SUR2) – ізоформи рецепторів SUR1. Рецептор SUR2A – протеїн, який складається з 1545 амінокислот (на 68% ідентичний із рецептором SUR1) та має низьку спорідненість із глібенкламідом. Також на сьогодні відомо про існування SUR2B-рецепторів, які містять 42 амінокислоти на С-кінці, що відрізняє їх від рецепторів SUR2A, проте робить подібними до рецепторів SUR1. Рецептори SUR2A експресуються переважно в серцевих та скелетних м'язах, тоді як SUR2B широко представлені в інших тканинах.

Для пояснення взаємодії ПС, глінідів та рецепторів SUR запропонована «two-site model» (модель двох сайтів): сайту А та сайту В. Сайт А розташований на восьмій цитозольній петлі (між 15-м і 16-м сегментами TM), специфічний для рецептору SUR1. У свою чергу, сайт В розташований на 3-й цитозольній петлі (між 5-м і 6-м сегментами TM), яка є подібною у всіх рецепторів SUR. Залежно від взаємодії з різними сайтами ПС та глініди можна розділити на 3 групи:

1. Перша група (натеглілід, толбутамід і гліклазид): молекули зв'язуються з А-сайтом рецепторів SUR1.
2. Друга група (глімепірид, глібенкламід): молекули зв'язуються як з В-сайтами рецепторів SUR1 та SUR2A, так і з А-сайтом рецепторів SUR1.
3. Третя група (меглітинід, репаглілід): молекули зв'язуються з В-сайтами рецепторів SUR1 та SUR2A.

Крім «першої фази» ПС також підвищують «другу фазу» секреції інсуліну, яка починається через 10 хв після того, як гранули інсуліну переносяться до мембрани β-клітин. Саме ця «друга фаза» сприяє швидкому утворенню нових гранул інсуліну, що можливо при збереженні функціонуючих β-клітин. Важливо наголосити, що вивільнення інсуліну, індуковане ПС, не залежить від рівнів глюкози, і це може підвищувати ризик розвитку гіпоглікемії. Погіршення процесу секреції інсуліну, що виникає при тривалому застосуванні ПС, є наслідком порушення регуляції рецепторів SUR на поверхні β-клітин. Це явище зникає після припинення лікування протягом певного періоду часу. Відновлення прийому ПС характеризується поверненням такого ж ефекту препарату, який був характерний для перших його застосувань. Подібним чином ПС можуть стимулювати секрецію соматостатину в δ-клітинах і пригнічувати секрецію глюкагону в α-клітинах ПЗ.

Отже, ПС впливають не лише на β-клітини ПЗ, але й на багато інших клітин організму. У пацієнтів, які лікуються за допомогою ПС тривалий час, зазначається збільшення рецепторів до інсуліну серед таких клітин, як моноцити, адипоцити та еритроцити. Утилізація глюкози при застосуванні ПС відбувається двома шляхами: підвищенням кількості та чутливості рецепторів до інсуліну та стимуляцією глюконеогенезу в печінці.

Проте все ж головним ефектом застосування ПС є підвищення чутливості β-клітин як до глюкози, так і до неглюкозних секретарогів (зокрема, амінокислот), у результаті чого відбувається вивільнення більшої кількості інсуліну при будь-якій концентрації глюкози в крові. Застосування ПС може супроводжуватися пригніченням (іноді значним) вивільнення глюкози з печінки протягом нічного часу і, як наслідок, ще більшим зниженням рівня глюкози натще.

Екстрапанкреатичний вплив

Сьогодні відомо про безліч екстрапанкреатичних впливів ПС, проте багато з них реалізується лише в разі застосування дуже високих доз ПС, які значно перевищують терапевтичні. Загалом виділяють такі групи екстрапанкреатичних ефектів, асоційованих із застосуванням ПС:

1. Ефекти, які ймовірно пов'язані з протидіабетичною дією ПС:
 - посилення інсулінової стимуляції транспорту вуглеводів у скелетних м'язах;
 - посилення впливу інсуліну на печінку.

Препарат	Покоління	Доза, мг	Тривалість* дії – $T_{1/2}$	Активність метаболітів $T_{1/2}$	Виведення	Структура
Толбутамід	1-ше	500-2000	Коротка: від 4,5 до 6,5 год	Неактивні	Із сечею приблизно 100%	
Глібенкламід	2-ге	2,5-15	Від середньої до довгої: 5-7 год	Активні протягом 10 год	3 жовцю приблизно 50%	
Глімепірид	2-ге	1-6	Середня: 5-8 год	Активні протягом 3-6 год	Із сечею приблизно 80%	
Гліпізид	2-ге	2,5-20	Від короткої до середньої: 2-4 год	Неактивні	Із сечею приблизно 70%	
Гліклазид	2-ге	40-320	Середня: 10 год	Неактивні	Із сечею приблизно 65%	
Гліквідон	2-ге	15-180	Від короткої до середньої: 3-4 год	Неактивні	3 жовцю приблизно 95%	

Примітки: *коротка тривалість – до 12 год, середня тривалість – 12-24 год, довга тривалість – понад 24 годин; $T_{1/2}$ – період напіввиведення препарату.

2. Ефекти, які **можливо** пов'язані з протидіабетичною дією ПС:

- прямий вплив на печінку: інгібування тригліцеридної ліпази, обмеження руху аніонного субстрату по внутрішній мембрані мітохондрій гепатоцитів, інгібування кетозу, пригнічення вивільнення глюкози;

- прямий вплив на жирову тканину: інгібування ліполізу, інгібування тригліцеридної ліпази, посилене засвоєння та окислення глюкози.

3. Ефекти, які **малоімовірно** пов'язані з протидіабетичною дією ПС:

- активація аденілатциклази;
- інгібування аденозин-3', 5'-монофосфат-діестерази;
- інгібування вивільнення катехоламінів *in vitro*;
- зміна швидкості включення амінокислот до складу білка;
- пригнічення активності трансаміназ;
- пригнічення всмоктування глюкози в кишечнику;
- інгібування інсуліназ.

4. Ефекти, які не пов'язані з протидіабетичною дією ПС:

- посилення серцевих скорочень;
- вплив на водний баланс (діуретичний та антидіуретичний ефекти);
- пригнічення агрегації тромбоцитів.

Особливості фармакокінетики

Після перорального прийому всі ПС всмоктуються в кишечнику, але різні ПС характеризуються неоднаковими періодами всмоктування та різною біодоступністю. При застосуванні ПС на тлі гіперглікемії може спостерігатися погіршення їх всмоктування, оскільки гіперглікемія знижує моторику кишечника та засвоєння пероральних препаратів. Те саме спостерігається й при прийомі їжі. Саме тому ПС необхідно приймати за 30 хв до їди, а їх дозування збільшувати кожні 2 тиж до досягнення контролю глікемії. Терапію слід розпочинати із застосування якомога менших доз (наприклад, 2,5 мг глібенкламід або 2 мг глімепіриду). Застосування більш високих доз (наприклад, 10 мг глібенкламід) не покращує контроль глікемії.

ПС характеризується тривалим біологічним ефектом, тому їх достатньо приймати 1-2 рази на добу. Після всмоктування в кишечнику препарат майже відразу зв'язується з білками плазми, найбільшою мірою — з альбуміном (у середньому на 95%; зв'язування хлорпропаміду з альбуміном плазми крові становить 90%, тоді як глібенкламід — 99%). Об'єм розподілу ПС — приблизно 0,2 л/кг. Унаслідок взаємодії з рецепторами та утворення активних метаболітів тривалість біологічного ефекту ПС часто значно перевищує період їх напіввиведення та може зберігатися понад 24 години. Період напіввиведення ПС може подовжуватися на тлі ниркової недостатності.

Таким чином, різні представники ПС відрізняються між собою: вони мають різні дозування, швидкість всмоктування, тривалість дії, особливості елімінації тощо. Фармакокінетичні властивості препаратів є визначальним фактором цих відмінностей. Як можна побачити з таблиці, на відміну від інших ПС, які виводяться переважно із сечею, гліклазид та, перш за все, гліквідон виводяться через біліарну систему. Це необхідно враховувати в менеджменті пацієнтів із ЦД, які мають порушення функції нирок.

ПС знижують концентрацію глюкози в крові приблизно на 20%, а глікозилюваного гемоглобіну (HbA_{1c}) — на 1-2%. Їх вплив на HbA_{1c} аналогічний такому в метформіну, проте застосування ПС асоціюється з підвищенням ризиком розвитку гіпоглікемії та небажаним збільшенням маси тіла (у середньому на 2 кг).

Побічні ефекти

Гіпоглікемія. Зазвичай ПС добре переносяться. Найбільш поширений побічний ефект, який спостерігається при застосуванні ПС тривалої дії (зокрема, хлорпропаміду та глібенкламід), — гіпоглікемія. Однак усі ПС можуть спричинювати гіпоглікемію, розвиток якої найчастіше пов'язаний із передозуванням. Гіпоглікемія може зберігатися протягом кількох годин і потребувати лікування в умовах стаціонару. У ретроспективному дослідженні за участю 14 тис пацієнтів у віці ≥65 років із ЦД 2 типу, які приймали різні ПС, епізоди серйозної гіпоглікемії виникали зрідка (Bressler P. et al., 1994): гіпоглікемія частіше розвивалася в пацієнтів, які приймали глібенкламід: 19,9 епізоду на 1 тис людино-років, та рідше — у пацієнтів, які приймали толбутамід: 3,5 епізоду на 1 тис людино-років). Застосування ПС із коротшою дією (толазаміду та гліпізиду) асоціювалося з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії, тоді як при застосуванні хлорпропаміду цей ризик був аналогічний такому при застосуванні глібенкламід. Найвищий ризик мали пацієнти, нещодавно виписані з лікарні (4,5 епізоду на 100 людино-років).

Пацієнта необхідно попередити про те, що ризик розвитку гіпоглікемії є найвищим після фізичних

навантажень та внаслідок пропуску прийому їжі, а також при прийомі надто високої дози препарату. ПС необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем, із порушенням функцій нирок, серця, із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, а також особам, яким призначено саліцилати, сульфонаміди, похідні фіброевої кислоти (наприклад, гемфіброзил) та варфарин. Ефективний спосіб запобігти розвитку гіпоглікемії — це розпочати прийом ПС із застосування низької дози препарату з поступовим її підвищенням кожні 2-4 тиж до досягнення цільових показників глікемії. Важливе значення має самостійний контроль пацієнтом рівня глікемії.

Частота розвитку епізодів гіпоглікемії, спричиненої використанням ПС, у літніх людей є різною та часто недооціненою, оскільки зазвичай йдеться лише про тяжкі епізоди. Незважаючи на те що застосування нових ПС (гліпізиду, глімепіриду) асоціюється з нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії, у літніх людей ці епізоди спостерігаються частіше та є більш тяжкими, що може обмежувати застосування ПС; також у цій когорті хворих зазначається вегетативна недостатність, яка є вторинною до старіння організму та тривалого перебігу ЦД і може зумовлювати розвиток безсимптомних окультних епізодів гіпоглікемії. Концепція «frail elderly» («тендітні люди похилого віку»), згідно з якою цільовий рівень HbA_{1c} має бути підвищений до 8,6%, дає можливість дотримуватися менш агресивних терапевтичних стратегій і не схвалює застосування лікарських засобів, прийом яких асоціюється з високим ризиком розвитку тривалої гіпоглікемії. Таким чином, вік >75 років, порушення функції нирок і захворювання печінки — це фактори, за наявності яких ПС слід застосовувати як препарати другого чи третього (а не першого) ряду в менеджменті хворих на ЦД 2 типу.

Погіршення відповіді на інсулінотерапію в майбутньому. ПС впливають безпосередньо на β-клітини, що призводить до їх прогресуючої дисфункції та погіршення секреції інсуліну. Отже, попри те що застосування ПС дає можливість досягти кращого контролю глікемії протягом більш короткого терміну, перебіг ЦД у довготривалій перспективі може погіршати. Це явище отримало назву «вторинна недостатність» та є неминучим при застосуванні всіх пероральних гіпоглікемічних засобів, особливо «старих» ПС. Пацієнти, які в минулому застосовували високі дози ПС протягом тривалого часу, мають у подальшому гіршу відповідь на проведення замісної терапії препаратами інсуліну.

Підвищення маси тіла. Набір ваги майже завжди супроводжує застосування ПС, проте є менш вираженим, ніж при застосуванні препаратів інсуліну. Саме по собі підвищення маси тіла може призводити до погіршення перебігу ЦД, де контроль маси тіла є однією з найважливіших цілей лікування. Проте цей побічний ефект ПС є менш вираженим при одночасному застосуванні їх із метформіном.

Вплив на серцево-судинну систему. Згідно з результатами деяких досліджень застосування ПС може негативно впливати на серцево-судинну систему та погіршувати прогноз після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ). У дослідженні «University Group Diabetes Study» («Дослідження діабету університетською групою») повідомлялося про збільшення смертності від серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД, які приймали толбутамід протягом останніх 10 років. Ці тривожні результати стали передумовою для проведення інших наукових досліджень. Дослідження клініки Мейо за участю 185 пацієнтів із ЦД, які перенесли черезшкірне коронарне втручання після ІМ, продемонструвало, що хворі, які приймали ПС, мали у 2,77 разу вищий ризик смерті проти пацієнтів, які не приймали ПС. У дослідженні DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction — Цукровий діабет, інфузія інсуліну, глюкози та гострий інфаркт міокарда) було продемонстровано, що пацієнти, які приймали ПС на момент виникнення ІМ, мали найгірший прогноз. Нарешті в ретроспективному канадському дослідженні з використанням фармацевтичних даних 5795 осіб, які отримували початкову монотерапію з застосуванням або ПС, або метформіну, смертність на 1 тис людино-років протягом періоду спостереження (у середньому 4,8 року) становила 67,6 для ПС 1-го покоління; 61,4 — для глібенкламід та 39,6 — для метформіну. Ризик смерті або гострої ішемії був більшим в осіб, які отримували ПС, а не метформін. Найбільший ризик був зазначений у хворих, які приймали толбутамід або хлорпропамід.

Ці результати можна пояснити особливостями взаємодії ПС та кардіоміоцитів. Так, кардіоміоцити, а також гладенька мускулатура судин містять як АТФ-залежні K⁺-канали, так і ізоформи рецепторів SUR. Якщо під час виникнення ІМ людина використовує ПС, останні можуть погіршити коронарну вазодилатацію, тим самим збільшуючи зону ішемії. Інші гіпотези щодо негативного впливу ПС на серцево-судинні події та смертність

ґрунтуються на можливому аритмогенному ефекті ПС, а також на інгібуванні зворотного транспорту холестерину. Також на сьогодні є докази про важливу кардіопротекторну роль, яку мітохондріальні АТФ-залежні K⁺-канали відіграють у разі розвитку ішемії міокарда.

Водночас взаємодія глібенкламід з мітохондріальними АТФ-залежними K⁺-каналами призводить до порушення цього кардіозахисту, відомого також як «ішемічне прекондиціонування», тоді як гліклазид не має такого негативного впливу. Необхідно підкреслити, що нові ПС (зокрема, гліклазид) вибірково впливають на рецептори ПЗ, у зв'язку з чим їх застосування, імовірно, не підвищує ризик серцево-судинної смертності в порівнянні з метформіном або іншими протидіабетичними засобами, проте прямі контрольовані клінічні випробовування досі не проводилися.

У французькому дослідженні за участю 1310 пацієнтів із ЦД, госпіталізованих через ІМ, показники внутрішньолікарняної смертності були значно нижчими у хворих, які отримували ПС, проти пацієнтів, яким були призначені інші пероральні препарати, інсулін або які не лікувалися взагалі. На тлі прийому ПС смертність була значно нижчою у хворих, які приймали гліклазид або глімепірид, проти тих, хто приймав глібенкламід (останній не є селективним щодо рецепторів ПЗ).

Нудота та шкірні реакції. Іншими небажаними явищами, які порівняно рідше розвиваються на тлі прийому ПС, є нудота та різного роду шкірні реакції (мультиформна еритема, ексфолиативний дерматит, зрідка — фотосенсибілізація). У деяких випадках застосування ПС може супроводжуватися змінами в печінкових пробах, рідко — призводити до розвитку холестатичної жовтяниці, гепатиту та печінкової недостатності. Застосування глімепіриду та гліпізиду може зумовити розвиток гіпонатріємії внаслідок збільшення секреції антидіуретичного гормону.

Ризик розвитку неопластичних захворювань. У дослідженні S.L. Bowker та співавт. (2006) було продемонстровано, що застосування ПС може підвищувати ризик розвитку неопластичних захворювань. Проте докази щодо цього твердження є доволі слабкими: у дослідженні було встановлено, що смертність від раку в жителів провінції Саскачеван (Канада) була вищою у хворих на ЦД, які отримували інсулін та ПС, проти осіб, які приймали метформін. Разом із тим при аналізованні кореляції між застосуванням ПС і раком необхідно враховувати багато інших факторів, зокрема тип і тривалість ЦД, рівень контролю метаболізму, наявність коморбідних станів тощо. При цьому ПС — неоднорідна група препаратів, і певні її представники характеризуються специфічним впливом, який не може бути застосований до всієї групи ПС. У дослідженні M. Monami та співавт. (2007) було встановлено, що рак і пов'язана з ним смертність частіше спостерігалися в пацієнтів, які приймали глібенкламід, аніж у тих, кому було призначено гліклазид. На сьогодні відсутні будь-які докази, що застосування ПС в осіб із ЦД 2 типу підвищує ризик розвитку колоректального раку — скоріше навпаки, цей ризик навіть знижується.

Висновки

Незважаючи на різноманітність сучасних цукрознижувальних засобів, ПС залишаються одними з найбільш застосовуваних протидіабетичних препаратів. Це зумовлено їхньою відносно невисокою вартістю, а також можливістю використовувати в складі фіксованих комбінацій. У пацієнтів із ЦД, які страждають від неадекватного контролю глікемії, додавання ПС до лікування метформіном може призвести до швидкого покращання перебігу захворювання. Згідно з останніми рекомендаціями ПС можна комбінувати з глітазонами, GPL-1-аналогами, інгібіторами DPP-4 та препаратами інсуліну тривалої дії, якщо комбінування ПС і метформіну не допомагає досягти належного контролю глікемії. Ураховуючи побічні ефекти ПС (особливо «старих»: гіпоглікемія, підвищення серцево-судинного ризику), необхідно надавати перевагу застосуванню «нових» ПС.

Також можна зробити висновок, що ПС необхідно застосовувати в порівняно молодих пацієнтів із ЦД протягом обмеженого періоду часу (3-6 міс) для швидкого досягнення контролю глікемії. Це дає можливість відтермінувати призначення препаратів інсуліну, тим самим покращуючи якість життя та комплаєнс, а також зменшити витрати на лікування. Через 3-6 міс терапії, якщо не було досягнуто належного контролю глікемії, треба розпочати лікування з застосуванням препаратів інсуліну або розглянути доцільність заміни ПС на інші пероральні протидіабетичні препарати відповідно до сучасних рекомендацій.

Sola D., Rossi L. et al. (2015) Sulfonylureas and their use in clinical practice. Archives of Medical Science, Aug 12.

Переклад з англ. **Анастасії Козловської**

Використання прегабаліну в лікуванні діабетичної нейропатії з больовим синдромом: огляд клінічних досліджень

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – це захворювання, яке характеризується ураженням нервів верхніх і нижніх кінцівок і виникає зазвичай на тлі цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу. Симптомами ДПН є втрата чутливості, слабкість та біль. Приблизно 30–40% хворих на ЦД мають ДПН, причому кількість таких пацієнтів буде зростати, із прогнозованим зростанням кількості хворих на діабет. Діабетична нейропатія з больовим синдромом (ДНБС, painful diabetic neuropathy, rDPN) є виснажливим ускладненням ЦД, яке негативно впливає на якість життя пацієнта та вважається викликом для лікарів різних закладів охорони здоров'я. У лікуванні пацієнтів із ДНБС препаратом першої лінії є прегабалін, який забезпечує адекватне зменшення болю та має добрий профіль безпеки. Крім цього він є ефективним у терапії таких супутніх розладів у пацієнтів із ДНБС, як тривога та порушення сну. А втім, необхідне подальше вивчення ефективності та механізмів впливу прегабаліну на відчуття тривоги та розлади сну для відбору тих пацієнтів, які будуть мати максимум користі від призначення згаданого препарату.

Прегабалін (S-енантіомер 3-ізобутил-гама-аміно-бутирової кислоти) був затверджений для лікування нейропатичного болю в Європі та США у 2004 році. Уперше прегабалін як аналог гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) був синтезований у 1990 році [1,2]. Це ГАМК-ергічний препарат, який схвалено для лікування нейропатичного болю більш як у 120 країнах. Прямими показами до призначення препарату є ДНБС, постгерпетична невралгія, корінцевий больовий синдром та фіброміалгія [5, 6]. Використання прегабаліну як ад'ювантного протиепілептичного засобу є обмеженим [3], хоча його можна застосовувати при парціальних судомах [4]. Завдяки своїм анксиолітичним властивостям [4] прегабалін можна також використовувати в терапії генералізованих тривожних розладів. Відповідно до більшості міжнародних клінічних рекомендацій прегабалін і габапентин є засобами першої лінії в лікуванні пацієнтів із ДНБС. П'ять спеціалізованих організацій підготували експертні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ДНБС [7–11], причому прегабалін розглядається як засіб першої лінії в 5 з них (а дулоксетин – лише в 4 із рекомендацій, крім Американської академії неврології) [7–11].

Прегабалін є структурним аналогом ГАМК (гальмівний нейромедіатор центральної нервової системи – ЦНС), однак механізм його дії відрізняється від ГАМК-ергічної модуляції та залишається повністю невивченим. Зазвичай біль зменшується протягом першого тижня від початку лікування. Механізм дії прегабаліну пов'язаний із блокуванням альфа-2-дельта субодиниці ($\alpha 2\delta$) кальцієвих каналів пресинаптичних терміналей ЦНС. Це призводить до пригнічення вивільнення таких нейротрансмітерів, як глутамат [12–14].

Прегабалін за своїми властивостями схожий на габапентин, але, оскільки він у 2–4 рази сильніший, потрібна менша доза препарату [15]. У більшості випадків лікування нейропатичного болю початкова доза прегабаліну складає 75–150 мг, а потім протягом декількох тижнів титрується до максимально переносимої дози (цільова доза – 600 мг/добу) [15]. Прегабалін має високу біодоступність ($\geq 90\%$), а період напіввиведення становить приблизно 9 годин [16–18]. Частими побічними ефектами прегабаліну є запаморочення, сонливість і головний біль (10% пацієнтів) [17]. Прегабалін швидко всмоктується в кров'яне русло, а відсутність зв'язування з білками плазми зменшує ймовірність взаємодії з іншими препаратами. Важливо, що він не метаболізується під час першого проходження через печінку [4, 19]. Хоча залежність від прегабаліну при застосуванні його в терапевтичних дозах виникає дуже рідко [20], останні повідомлення з Англії та Уельсу стверджують про 20-кратне зростання кількості смертей, які пов'язують зі зловживанням прегабаліну (зафіксовано 4 смерті у 2012 р. та 111 смертей у 2016 р. проти 8 та 59 смертельних випадків відповідно через зловживання габапентину) [21]. Швидке зростання смертності пов'язано з попереднім неправильним прийомом препаратів, комбінуванням з опіоїдами чи самостійним надмірним підвищенням дози (наприклад, у 10–20 разів більше за норму) [22]. Можлива декласифікація та посилення нагляду за відпуском препарату може мати серйозні наслідки для багатьох мільйонів людей, які страждають від нейропатичного болю, оскільки це може ускладнити призначення та купівлю препарату.

Методи дослідження

Нами було проведено комплексний огляд літератури, який включав пошук даних в електронних базах (EMBASE, PubMed, OVID), і огляд статей тих авторів, які є експертами в ДНБС. Для пошуку застосовувалися такі ключові слова, як «діабетична нейропатія з больовим синдромом», «діабетична нейропатія», «порушення сну», «тривога», «депресія» в поєднанні зі словом «прегабалін». У статті здійснено огляд даних літератури, тому безпосередньо досліджень за участю людей чи тварин не було.

Поширеність діабетичної нейропатії та потреби в лікуванні

Поширеність ЦД набула масштабу епідемії в усьому світі, при цьому Міжнародна федерація діабету (IDF) прогнозує зростання кількості хворих на ЦД із 425 млн у 2017 р. до 628 млн у 2045 р. [24].

Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, діабетична нейропатія присутня в 30–40% пацієнтів із ЦД [25–27]. Ймовірність розвитку цього ускладнення прямо корелює з тривалістю захворювання та становить понад 50% у тих пацієнтів, які хворіють на ЦД більш як 20 років [26]. До симптомів ДПН належать парестезія, слабкість та біль (пекучий, колючий чи стріляючий) у нижніх кінцівках. Звісно, больові відчуття мають негативний вплив на якість життя та порушують сон. Головним у профілактиці, уповільненні та зупинці розвитку ДПН є досягнення належного глікемічного контролю та корекція модифікованих судинних факторів ризику. Лікування ДНБС є ключовим у покращанні якості життя та самопочуття пацієнтів, проте терапевтичні можливості для лікування цього стану часто обмежені побічними ефектами ліків. Прегабалін має сильніший терапевтичний потенціал, ніж габапентин, тому є ефективним у тих дозах, використання яких не супроводжується розвитком побічних ефектів [28]. Прегабалін – це єдиний габапентеноїд, офіційно рекомендований для використання в лікуванні ДНБС [29]. Прегабалін офіційно рекомендований Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration. – FDA) для лікування нейропатичного болю [29].

Фармакодинаміка

ГАМК є основним гальмуючим нейротрансмітером ЦНС, який впливає на задні роги спинного мозку [30]. Його вивільнення пригнічує низхідні волокна та міжнейронні зв'язки шляхом зв'язування з ГАМК А та ГАМК В-рецепторами, які пригнічують нейронне збудження та зменшують вивільнення глутамату з первинних аферентних волокон у дорсальних нейронах спинного мозку [31]. Втрата ГАМК-ергічних інгібуючих процесів визначена як основний механізм розвитку запалення та нейропатичного болю [32]. Незважаючи на те що прегабалін розроблявся як міметик ГАМК, його терапевтичний ефект зумовлений не лише впливом на рецептори ГАМК. Висока афінність до $\alpha 2\delta$ субодиниці, яка наявна в багатьох вольтаж-залежних кальцієвих каналах, розглядається як головний механізм його дії [34]. Генетичне відключення $\alpha 2\delta$ в експериментах на тваринах повністю знімало анальгетичний ефект прегабаліну [35, 36].

Фармакокінетика

Біодоступність прегабаліну становить понад 90% та є дозозалежною [37]. Загалом їжа не впливає на дію прегабаліну, проте його всмоктування з кишечника може дещо зменшуватися при одночасному прийомі з їжею [38, 39]. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 0,7–1,3 год після прийому препарату [39], а період напіввиведення становить від 4,6 до 6,8 год [39]. Понад 90% препарату виводиться через нирки [40]. Прегабалін взаємодіє лише з декількома препаратами [37]. Це пояснюється тим, що він не впливає на сімейство CYP450 [19]. Найважливішим параметром для вибору дози є ниркова функція. Максимальна доза – 600 мг/добу має використовуватися лише в пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) ≥ 60 мл/хв. У пацієнтів із CrCl 15–30 мл/хв максимальна доза має бути знижена до 150 мг, розподілених на 1–2 прийоми. У разі CrCl ≤ 15 мл/хв дозу зменшують до 75 мг/добу.

Побічні ефекти

Частими небажаними явищами прегабаліну є сонливість, запаморочення, периферичні набряки та збільшення ваги, які коливаються від легкого до помірного рівня

[39, 41, 42]. Вважають, що ці ефекти пов'язані з впливом препарату на вивільнення нейротрансмітерів та впливом на токи калію. Прегабалін може негативно впливати на когнітивні функції та координацію [43]. Об'єднаний аналіз даних з 11 подвійних сліпих досліджень свідчить, що прегабалін не має значного клінічного ефекту на вуглеводний чи ліпідний профіль у пацієнтів із ДНБС [44].

Ефективність прегабаліну в терапії ДНБС: дані рандомізованих клінічних досліджень

Ефективність прегабаліну в лікуванні ДНБС доведена в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) і системних оглядах. Прегабалін, як уже було зазначено, перший препарат, який був схвалений FDA для лікування ДНБС та постгерпетичної невралгії [45]. В одному з ранніх клінічних досліджень Rosenstock та співавт. показали, що використання прегабаліну призводить до значимого зменшення болю, покращання сну та настрою, зменшення напруги й тривоги при використанні препарату протягом 8 тиж у дозі 300 мг/добу (n=146) [46]. Прегабалін добре переносився, незважаючи на легкі побічні реакції у вигляді запаморочення та сонливості [46]. Інше більш коротке п'ятиденне подвійне сліпе мультицентрове дослідження (n=338) включало пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 150 мг/добу, 300 мг/добу, 600 мг/добу чи плацебо [47]. Пацієнти, які отримували прегабалін у дозі 300 та 600 мг/добу, мали меншу кількість балів за шкалою визначення болю та порушень сну [47]. Визначалося зменшення рівня болю на 50% від початкового рівня в групі пацієнтів, які приймали препарат у дозі 300 мг/добу, та на 48% – у групі, яка приймала 600 мг/добу, і лише на 18% – у групі плацебо [47]. В обох дослідженнях покращання сну та зменшення болю розпочиналося протягом першого тижня, тривало протягом періоду титрації дози та під час підтримувальної фази. У 6-тижневому дослідженні (n=246) пацієнти були розподілені на групи, які отримували дози 150 мг/добу, 600 мг/добу або плацебо [48]. Прегабалін у дозі 600 мг/добу призводив до зменшення кількості балів за шкалою болю до 4,3 (5,6 для плацебо; p=0,002) [49]. Крім того, мультицентрове дослідження (n=338) виявило значне зменшення кількості балів за шкалою оцінки болю при використанні прегабаліну в дозі 600 мг/добу [49]. Зовсім недавно Toole та співавт. порівняли результати у 395 пацієнтів, які протягом 12 тиж отримували прегабалін у дозі 150 мг, 300 мг, 600 мг чи плацебо [28]. Прегабалін у дозі 600 мг/добу мав найвищу ефективність, але суттєвих відмінностей при використанні доз 150 мг/добу чи 300 мг/добу зафіксовано не було [28].

Об'єднані дані з нещодавнього метааналізу підтверджують попередню інформацію та показують, що прегабалін є ефективнішим за плацебо щодо зменшення рівня болю [50]. У трьох дослідженнях порівнювалося використання прегабаліну в низьких і високих дозах (600 мг/добу); згідно з отриманими даними кращі показники спостерігалися при використанні прегабаліну в дозі 600 мг/добу [51]. Крім того, прегабалін переносився добре, незважаючи на підвищений ризик розвитку небажаних явищ, що може бути обмеженням у титрації дози.

Gilron та співавт. оцінювали вплив прегабаліну на різні нейропатичні больові синдроми, а не лише на ДНБС [52]. РКД (n=256) дало можливість оцінити супутні потенційні анальгетичні властивості прегабаліну при використанні стандартної дози [52]. Легкий рівень анальгезії спостерігався на всіх стадіях лікування [52], а його значення було більшим у групі прегабаліну, ніж у групі плацебо, як при ДНБС, так і при постгерпетичній невралгії [52].

У клінічній практиці недостатня титрація доз, притаманна первинній ланці медичної допомоги, веде до недостатнього знеболення. Лікарі, які лікують пацієнтів із ДНБС, мають визначити таку дозу прегабаліну, яка б забезпечила оптимальне знеболення при мінімальній кількості побічних ефектів [53].

Продовження в наступному номері.

S. AzmiKariem, T. ElHadd et al. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review // Diabetes Therapy. – Vol. 10, Issue 1. P. 35–56.

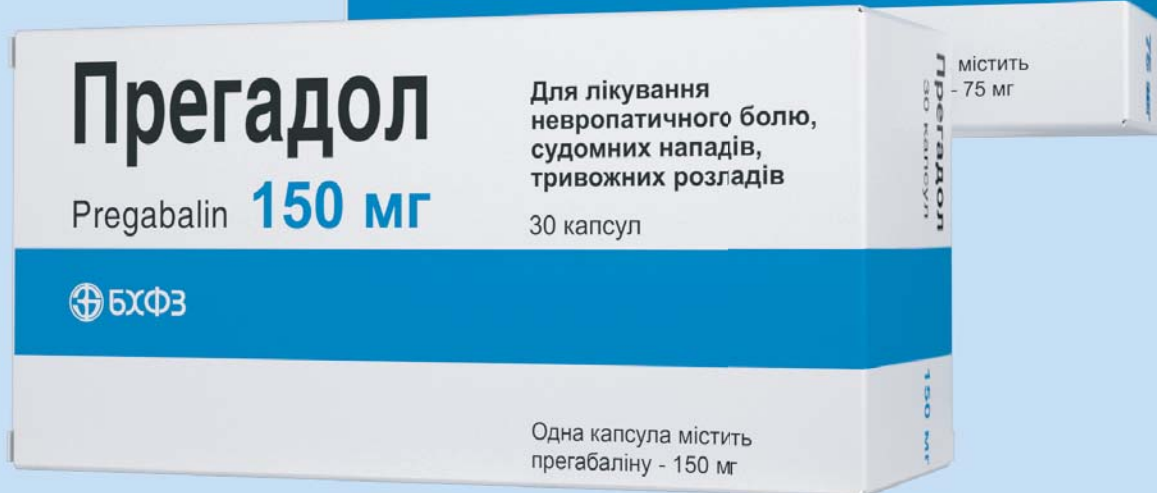
Адаптований переклад з англ. **Валерія Палька**

Прегадол

Pregabalin

Звільниись від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксиолітичним ефектом



Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75мг або 150мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілесія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутаності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів, збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ  **bcfp**

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcfp.com.ua

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

60
років
клінічного
досвіду



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 смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



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. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **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. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**