



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади



№ 3 (63) 2023 р.

12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,  
професор

**Ольга Гончарова**

**Маски гіпотиреозу  
як завада  
для раннього виявлення  
захворювання**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,  
професор

**Олеся Кіхтяк**

**Подорож преміум-класу:  
застосування ІНЗКТГ-2  
в усьому спектрі  
кардіо-рено-метаболического  
континууму**

Читайте на сторінці **21**



**Міжнародні  
рекомендації**

**Фармакологічна  
корекція глікемії:  
стандарти допомоги  
при цукровому діабеті**

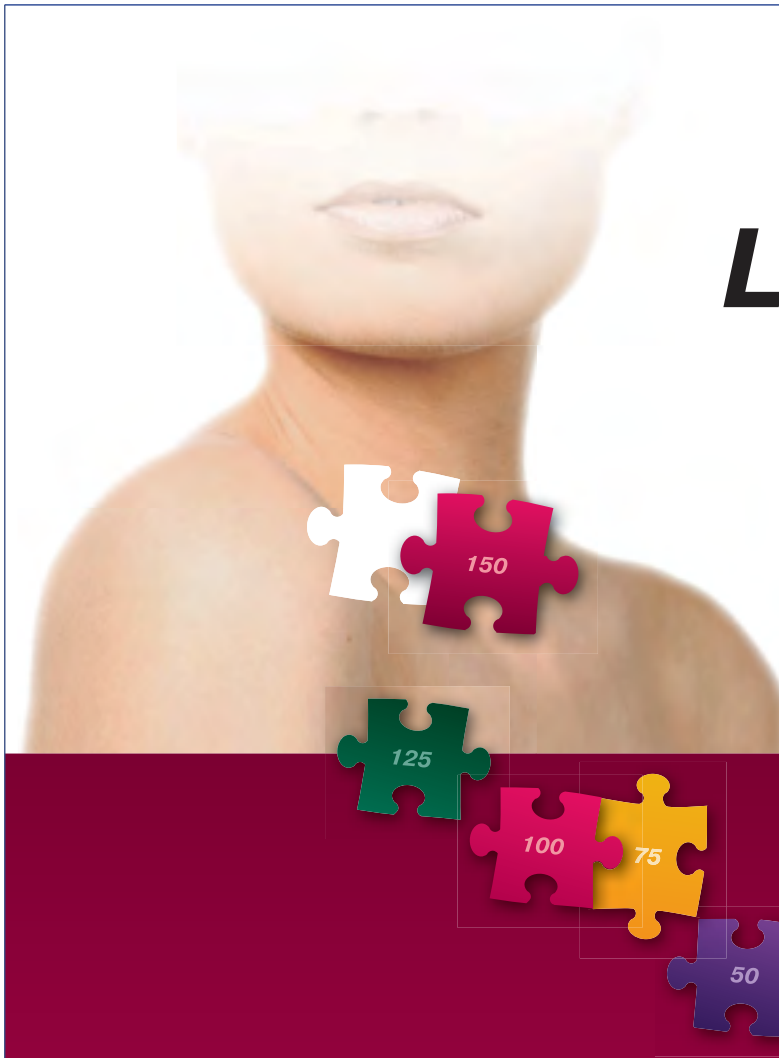
Читайте на сторінці **15**



**Міжнародні  
рекомендації**

**Ведення осіб  
із цукровим діабетом  
і високим ризиком  
виникнення гіпоглікемії**

Читайте на сторінці **8**



# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію  
50/75/100/125/150 мкг  
**БЕРЛІН-ХЕМІ**

**БЕЗ  
лактози<sup>1-4</sup>**

## Стабільність дози<sup>5</sup> проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

**Склад:**

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Показання.**

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,  
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

**Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.**

**Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA\_THY\_02-2022\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

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

**Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГМБХ»**

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



# Маски гіпотиреозу як завага для раннього виявлення захворювання

8-9 червня 2023 року в режимі онлайн відбулася науково-практична конференція «Українська школа ендокринології», яку було організовано ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» спільно з Харківським національним медичним університетом МОЗ України. У заході взяли участь фахівці з різних медичних установ України. Доповідачі ознайомили учасників конференції з результатами найостанніших вітчизняних і зарубіжних досліджень, розповіли про складні клінічні випадки, в яких виникли певні труднощі в діагностиці та лікуванні. Основна частина доповідей була присвячена діабетології та тиреоїдології. Пропонуємо увазі читачів доповідь доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України Ольги Аркадіївни Гончарової.

**Ключові слова:** ендокринні захворювання, гіпотиреоз, тиреоїдні гормони, тиреоїдна недостатність, левотироксин.



О.А. Гончарова

За поширеністю гіпотиреоз посідає серед ендокринних захворювань 2-ге місце після цукрового діабету. При цьому діагностика цього захворювання має свої труднощі через неспецифічність і різноманітність симптомів, а вираженість тиреоїдної недостатності в різних пацієнтів може варіювати і не завжди корелює з лабораторними даними.

Важливо розуміти, що клінічна картина гіпотиреозу зумовлена передусім недостатнім рівнем тиреоїдних гормонів у крові, але симптоми не є специфічними і можуть спостерігатися і при іншій соматичній патології.

Крім цього зниження чутливості периферичних тканин до тиреоїдних гормонів може зазначатися навіть за незначних змін рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і Т4 вільного, а симптоматика захворювання може проявлятися лише з боку якоїсь однієї системи органів, у зв'язку з чим існує поняття «маски гіпотиреозу», тому на тлі таких реальних пацієнтів може спостерігатися в будь-якого фахівця або навіть у декількох. Таким чином, необхідно знати про наявність таких масок гіпотиреозу і вміти їх розрізнити.

## Кардіологічні маски

У разі гіпотиреозу серцево-судинна система уражається в першу чергу. Зазначають як пряму, так і опосередковану дію тиреоїдних гормонів на серце і судини, а також розвиток дистрофічних змін у міокарді. Ці порушення охоплюють: діастолічну артеріальну гіпертензію, підвищення системного судинного опору, атеросклероз, брадикардію і зниження серцевого викиду, гіпотонію і серцеву недостатність, може розвинути гідроперикард.

Чинниками ризику розвитку серцево-судинної патології, пов'язаними з гіпотиреозом, є:

- гіперхолестеринемія;
- підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові;
- гіперкоагуляція;
- діастолічна гіпертензія;
- діастолічна дисфункція лівого шлуночка;
- погіршення ендотелій-опосередкованої вазодилатації.

Зміна обмінних процесів у міокарді на тлі гіпотиреозу спричиняє підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), яка в цій групі пацієнтів розвивається на 7 років раніше, ніж у середньому в популяції і має тяжчий перебіг.

Частота інфарктів міокарда, застійної серцевої недостатності і летальних випадків у зазначеній когорті вдвічі вища, ніж у пацієнтів з еутиреоїдним станом. Таким чином, своєчасна терапія гіпотиреозу — це важлива складова профілактики кардіоваскулярних ризиків. Однак важливо пам'ятати, що серцево-судинна захворюваність зростає не лише на тлі недостатньої компенсації гіпотиреозу, але й в разі збільшення дози левотироксину, тому вкрай важливий постійний контроль і утримання рівня тиреоїдних гормонів у межах цільових значень.

Сьогодні поки що залишається суперечливим питання щодо тактики лікування субклінічного гіпотиреозу та його впливу на серцево-судинні ризики, особливо в пацієнтів літнього віку. Лише в частині з них наявні клінічні прояви, і вплив терапії в цьому разі до кінця не з'ясований. Але рішення в кожному конкретному випадку приймають індивідуально — з урахуванням віку пацієнта і клінічних

проявів захворювання як щитоподібної залози (ЩЗ), так і серцево-судинної системи.

## Ревматологічні маски

У низці випадків гіпотиреозу можуть передувати ревматологічні синдроми. Наприклад, синдром Рейно спостерігають у 6% пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ, а артропатію — у кожного 4-5-го хворого. До процесу можуть залучатися колінні, п'ястно-фалангові, міжфалангові, плюсно-фалангові суглоби, що проявляється набряками, скутістю, больовим синдромом, нестабільністю зв'язок. При цьому на рентгенограмі не виявляють жодних змін, а застосування нестероїдних протизапальних препаратів не є ефективним, тоді як призначення левотироксину сприяє регресії клінічних проявів.

## Неврологічні та психіатричні маски

Поширеність неврологічних порушень широко варіює. Так, частота поліневропатії коливається в межах від 3,2 до 90%, а міопатія — від 4,4 до 80%. Хоча в деяких випадках саме ці порушення і є першими симптомами гіпотиреозу. Характерними неврологічними проявами гіпотиреозу в дорослих є:

- головний біль;
- парестезії;
- болі в м'язах;
- когнітивні порушення;
- зниження слуху;
- депресія.

Морфологічні зміни центральної нервової системи характеризуються атрофією нейронів, розвитком гліозу, фокусів дегенерації, скупчення муцинозного матеріалу та нейрональних мікседематозних тілець. Для хворих характерна загальмованість, сонливість, зниження пам'яті, гіпомімія, можливий синдром нічного апное. Виявляють порушення вібраційної і м'язово-суглобової чутливості, зниження сухожильних рефлексів, слабкість проксимальних м'язів.

Під час нейропсихологічного тестування об'єктивно виявляють торпідність розумових процесів і зниження обсягу короткострокової пам'яті.

Зниження інтелекту частіше виникає в пацієнтів літнього віку і зазвичай розвивається за типом сенильної деменції, проте на відміну від останньої має зворотний характер і нівелюється призначенням левотироксину.

## Гастроентерологічні маски

Симптоматика з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при гіпотиреозі наявна майже в 70% випадків. Більшість пацієнтів скаржаться на зниження апетиту, нудоту, закрепи, дискомфорт в епігастрії і метеоризм. Знижується перистальтика ШКТ, порушується моторика, розвивається дискінезія жовчовивідних шляхів, що, своєю чергою, призводить до формування каменів у жовчному міхурі і жовчно-кам'яної хвороби. Крім цього аутоімунний тиреоїдит може супроводжуватися аутоімунним гастритом унаслідок появи антитіл (АТ) до парієтальних клітин і внутрішнього фактора Касла (АТ виявляють у 32-40% осіб із гіпотиреозом). Можливий набряк або атрофія слизової оболонки шлунка, гіпо- і ахлоридрія. У деяких випадках діагностують гепатомегалію.

## Дерматологічні маски

Дуже часто на тлі гіпотиреозу проявляються патологічні зміни шкіри та її додатків. Як правило, це сухість шкірних покривів, частіше

на стопах, ламкість та випадання волосся, стоншення і ламкість нігтьової пластини. Причиною цих симптомів є зниження перфузії шкіри внаслідок компенсаторної вазоконстрикції у відповідь на зниження температури тіла й уповільнення термогенезу. Також знижується секреція сальних і потових залоз, що зумовлює сухість шкіри. Випадання волосся спостерігають не лише на волосистій частині голови, а й на обличчі, зокрема це латеральна третина брів і віи. Тому до дерматологічного плану обстеження обов'язково має входити визначення стану тиреоїдної функції.

## Гінекологічні маски

Серед репродуктивних порушень у жінок потрібно звертати увагу на порушення менструального циклу і безпліддя. Скринінг на гіпотиреоз необхідний жінкам із безпліддям, викиднями, передчасними пологами в анамнезі, з підвищеним рівнем АТ до тиреопероксидази (ТПО). Гіпотиреоз під час вагітності може стати причиною невиношування, а терапія левотироксином дає можливість уникнути цих наслідків. Також у вагітних рекомендовано проводити корекцію субклінічного гіпотиреозу — у тому числі за наявності АТ до ТПО або рівня ТТГ в межах 2,5-4 МО/л.

Крім того, показанням для визначення функції ЩЗ є поліменорея, яку спостерігають у 33-80% жінок із гіпотиреозом.

У пацієнок зі зниженою функцією ЩЗ може розвиватися гіперандрогенія у вигляді легкого або помірного гірсутизму за рахунок зниження активності ароматази, зниження синтезу естрадіолу з тестостерону і як наслідок — підвищення його рівня.

## Гематологічні маски

На тлі тиреоїдної недостатності можуть розвиватися різні види анемії (через нестачу заліза). Найчастіше це нормохромна нормоцитарна і гіпохромна залізодофіцитна анемія. В<sub>12</sub>-дефіцитну (перніціозну) анемію спостерігають лише в 10% пацієнтів із гіпотиреозом. Анемії діагностують у тому числі в разі субклінічного гіпотиреозу. Вони стійкі, мають тенденцію до прогресування і без замісної терапії практично не піддаються корекції. Призначення левотироксину при СГ поліпшує обмін заліза.

## Ендокринологічні маски

У 40% пацієнтів із гіпотиреозом розвивається гіперпролактинемія, причому як у жінок, так і в чоловіків, що пов'язано з підвищеною секрецією тиреотропін-релізинг гормону гіпоталамусом, який, своєю чергою, стимулює вироблення ТТГ і пролактину в аденогіпофізі. Дослідження тиреоїдної функції в чоловіків треба проводити за наявності скарг на зниження потенції і лібідо та безпліддя. Гіпогонадизм на тлі гіпотиреозу може бути зумовлений як гіперпролактинемією, так і безпосередньо дисфункцією статевих залоз, оскільки гормони ЩЗ впливають на рівень статевих гормонів і чоловічу репродуктивну систему в цілому. Частота андрогенного дефіциту та його клінічних симптомів при гіпотиреозі в 5 разів вища, ніж при еутиреозі.

## Діагностика та лікування гіпотиреозу

За підозри на гіпотиреоз завжди визначають рівень ТТГ. Його підвищення потребує призначення левотироксину як за явного, так і субклінічного гіпотиреозу. Частота призначення левотироксину пацієнтам із гіпотиреозом зростає в усьому світі. Так, у Швейцарії в 2021 р. були

опубліковані результати 10-річного дослідження серед 4334 жителів віком 35-75 років з метою визначення частоти хронічного застосування левотироксину і чинників, асоційованих із його призначенням. Згідно з аналізом призначень із приводу лікування будь-якої патології L-тироксин виявився другим із найбільш використовуваних препаратів після ацетилсаліцилової кислоти (аспірину). На 3-му і 4-му місцях — статини, на 5-му — кальцій і вітамін D.

## Чинники, які можуть впливати на ефективність левотироксину

Є низка чинників, які можуть впливати на ефективність терапії левотироксином. Серед них не лише патофізіологічні, такі як перебіг захворювання, генетичні особливості та супутня патологія або поведінкові (одночасний прийом інших лікарських засобів, пропуск прийому тощо), а й важливі фармацевтичні чинники, як-от форма випуску, шлях введення, режим дозування і одночасний прийом з іншими гормонами ЩЗ. Ще одним важливим нюансом є вплив умов зберігання левотироксину: рефрактерний гіпотиреоз може бути спричинений порушенням умов зберігання препарату, що погіршує стабільність лікарського засобу через шкідливий вплив вологості, світла і високої температури. Тому вкрай важливо віддавати перевагу препаратам із непрозорим блістером, який захищає тверді лікарські форми від дії сонячного світла.

Ще одним важливим нюансом є вплив умов зберігання левотироксину: рефрактерний гіпотиреоз може пояснюватися порушенням умов зберігання препарату, що погіршує стабільність лікарського засобу через шкідливий вплив вологості, світла і високої температури. Одне з досліджень показало, що під впливом сонячного світла впродовж 10 днів таблетки левотироксину втрачали понад 40% активної речовини. Тому вкрай важливо віддавати перевагу препаратам із непрозорим блістером, який захищає тверді лікарські форми від дії сонячного світла.

L-тироксин від німецької фармацевтичної компанії «Берлін-Хемі» випускається саме в непрозорому фольгованому блістері, який забезпечує стабільність дози в кожній таблетці і відсутність впливу зовнішніх чинників. Додатковою перевагою таблеток L-тироксину Берлін-Хемі є особлива технологія виробництва, яка дає можливість зберегти точність під час поділу таблетки навпіл.

## Висновок

Тиреоїдні гормони впливають на функціональність практично всіх органів і систем організму. Тому тиреоїдна недостатність може проявлятися симптоматикою патології будь-якого (одного або більше) органа або системи і бути ключовим моментом коморбідності.

Важливість якомога ранішої діагностики гіпотиреозу в таких випадках пов'язана з тим, що призначення хворим замісної тиреоїдної терапії сприяє позитивній динаміці патологічного процесу практично в будь-якому органі або системі органів. Сьогодні така терапія полягає в призначенні левотироксину.

Своєчасна і правильна інтерпретація проявів гіпотиреозу з боку різних органів і систем, а також вибір сучасного і стабільного препарату допомагають поліпшити якість життя пацієнта завдяки усуненню багатьох симптомів захворювання.

Підготувала Ірина Чумак

Лантус® СолоСтар®

# Аналог інсуліну тривалої дії<sup>1</sup> зі зручним алгоритмом титрації для пацієнтів та лікарів<sup>2</sup>



**Для лікування ЦД**  
у дорослих, підлітків  
та дітей віком від 2 років<sup>1</sup>



**Менша імовірність**  
виникнення  
гіпоглікемії\*<sup>1</sup>

## Інформація\*\* про лікарський засіб ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

**Склад:** діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 Од. інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: цинку хлорид, м-крезол, гліцерин (85%), кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10АЕ04. **Спосіб застосування та дози.** Дозування: Лантус® СолоСтар® містить інсулін гларгін — аналог інсуліну тривалої дії. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, Лантус® СолоСтар® також можна застосовувати одночасно з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами. Сила дії цього лікарського засобу виражається в одиницях. Ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, в яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну. Діти і підлітки. Безпечність і ефективність інсуліну Лантус® СолоСтар® були доведені при його застосуванні підліткам та дітям віком від 2 років. Застосування препарату Лантус® СолоСтар® дітям віком до 2 років не вивчалося. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія (спостерігається дуже часто), як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. **Вагітність.** Клінічних даних, отриманих у ході контрольованих клінічних досліджень, стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності немає. Значний обсяг даних щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (більш ніж 1000 випадків вагітності), які отримали під час постмаркетингового спостереження, вказує на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. **Годування груддю.** На сьогодні невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Виникнення будь-яких метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовляти із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак жінки, які годують груддю можуть потребувати корекції дози препарату та діти. **Категорія відпуску.** За рецептом.

\*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС® СолоСтар® слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

\*\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Україна, 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2200865-1.0-12/2022

sanofi

## З М І С Т

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Зв'язок дистальної симетричної полінейропатії

## при діабеті зі смертністю від усіх причин

## Метааналіз

Кількість хворих на цукровий діабет стрімко зростає в усьому світі: очікують, що в 2030 р. вона досягне 578 млн осіб. Метааналіз проспективних досліджень (переважно в країнах із високим рівнем доходу) виявив, що діабет пов'язаний із майже подвійним ризиком розвитку широкого спектра судинних захворювань. Це збільшення чітко прослідковується як у чоловіків, так і в жінок і не залежить від інших основних традиційних судинних чинників ризику. Частково відповідальними за цей незрозумілий судинний тягар і смертність можуть бути діабетичні мікросудинні ускладнення. .... 7

## Ведення осіб із цукровим діабетом

## і високим ризиком виникнення гіпоглікемії

## Клінічні рекомендації Ендокринологічного товариства

Гіпоглікемія – це поширений стан в осіб із цукровим діабетом, який характеризується зниженням рівня глюкози в плазмі крові пацієнтів. При цьому можуть виникати небезпечні для життя чи здоров'я симптоми. Настанова Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) розглядає переваги та витрати, пов'язані із застосуванням інсулінів тривалої дії (базальних) та аналогових інсулінів швидкої дії, щодо виникнення гіпоглікемії та переваги структурованої програми навчання пацієнтів щодо зменшення ризику виникнення гіпоглікемії. .... 8-10

## ТИРЕОІДОЛОГІЯ

## Маски гіпотиреозу як завада

## для раннього виявлення захворювання

## Науково-практична конференція «Українська школа ендокринології»

За поширеністю гіпотиреоз посідає серед ендокринних захворювань 2-ге місце після цукрового діабету. При цьому діагностика цього захворювання має свої труднощі через неспецифічність і різноманітність симптомів, а вираженість тиреоїдної недостатності в різних пацієнтів може варіювати і не завжди корелює з лабораторними даними.

О.А. Гончарова ..... 3

## Біорегуляційна терапія в тиреоїдології: місце, можливості, досвід

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, що посилається на Всесвітню організацію охорони здоров'я, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) серед ендокринних порушень посідають 2-ге місце після цукрового діабету. На патологію ЩЗ у світі страждає понад 200 млн людей. Останніми роками у країнах із високим доходом спостерігають абсолютний приріст нововиявлених випадків захворювань: 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих на доброякісні вузлові утворення та злоякісні пухлини. Щодо України, то за останні 5 років кількість захворювань ЩЗ збільшилась у п'ятеро. .... 11



Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

www.iem.net.ua  
www.lavconsult.com.ua  
www.facebook.com/EndoSchool  
www.youtube.com/c/EndoTime

## Науково-освітній Проект

## Школа ендокринолога

## 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)  
НУОЗ імені П.Л. Шупика, кафедра ендокринології

## НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України» (м. Київ),  
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,  
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

## ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

## ФОРМАТ:

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

## ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,  
лікарі загальної практики

## Календар\*

## ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

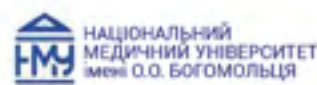
– 21-24 лютого м. Київ  
– 18-22 квітня м. Ужгород  
– 13-17 червня м. Івано-Франківськ  
– 05-09 вересня м. Львів  
– 14-18 листопада м. Чернівці

## ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951  
www.lavconsult.com.ua  
www.fb.com/EndoSchool  
www.endotime.com.ua  
endoschool@ukr.net

\*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Сьомий український

РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'23

10-11 листопада 2023 року



## З М І С Т

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Подорож преміум-класу: застосування ІНЗКТГ-2 в усьому спектрі

##### кардіо-рено-метаболічного континууму

##### Засідання «Школи ендокринолога»

Про переваги емпагліфлозину в зниженні кардіоренальних ризиків у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

О. П. Кіхтяк ..... 21

#### Дослідження GLINT: метформін при недіабетичній гіперглікемії –

##### результати ефективності та подальше вивчення

Пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Такий самий ризик мають особи з підвищеним рівнем глюкози в крові, які не хворіють на діабет. Такий стан називають недіабетичною гіперглікемією (НДГ).

Метформін є доступним і ефективним засобом лікування діабету. Препарат знижує ризик ССЗ і передчасної смерті в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і навіть – ризик раку.

Доцільність дослідження зниження рівня глюкози в пацієнтів із НДГ (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial, GLINT) вивчали в пілотному проекті. .... 26

### ДІАБЕТОЛОГІЯ

#### Роль інгібіторів дипептидилпептидази-4 у комплексній терапії пацієнтів

##### із цукровим діабетом

##### Засідання «Школи ендокринолога»

Особливу увагу на заході приділено цукровому діабету 2 типу і менеджменту цих пацієнтів, зокрема, використанню інгібіторів дипептидилпептидази-4 та їхньої ролі в терапії пацієнтів із діабетом.

Л.К. Соколова ..... 13

#### Фармакологічна корекція глікемії:

##### стандарті допомоги при цукровому діабеті

##### Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023

«Стандарті надання допомоги при цукровому діабеті» Американської діабетичної асоціації (АДА) містять поточні практичні клінічні рекомендації, спрямовані на те, щоб визначити складові медичної допомоги особам із цукровим діабетом, загальні цілі лікування та інструменти для оцінки якості допомоги. Члени практичного комітету АДА та мультидисциплінарний експертний комітет відповідають за щорічне оновлення стандартів допомоги. .... 15-19

### МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

#### Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

##### в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах

##### Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології

##### (ААСЕ) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (ААСЛД). Частина 2

Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дорослих ..... 22-25

## Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**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»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**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»  
**С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, 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»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»  
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контакти:

Редакція ..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)  
Відділ маркетингу ..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)  
Відділ передплати та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
Підписано до друку: жовтень 2023 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.  
Замовлення № 0406  
Загальний наклад 12 750 прим.

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

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

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

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

# Зв'язок дистальної симетричної полінейропатії при діабеті зі смертністю від усіх причин

## Метааналіз

**Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) стрімко зростає в усьому світі: очікують, що в 2030 р. вона досягне 578 млн осіб [1]. Метааналіз проспективних досліджень (переважно в країнах із високим рівнем доходу) виявив, що діабет пов'язаний із майже подвійним ризиком розвитку широкого спектра судинних захворювань. Це збільшення чітко прослідковується як у чоловіків, так і в жінок і не залежить від інших основних традиційних судинних чинників ризику [2]. Хоча пацієнти з ЦД із добре контрольованими звичайними судинними чинниками ризику мають ризик смертності, порівняний із таким у загальній популяції [3], не завжди надмірний судинний ризик і ризик смертності можна пояснити звичайними судинними чинниками ризику (такими як куріння, гіперліпідемія, гіпертонія тощо) [2]. Частково відповідальними за цей незрозумілий судинний тягар і смертність можуть бути діабетичні мікросудинні ускладнення.**

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична полінейропатія, нуклеотиди, Нуклео Ц.М.Ф. форте.

Дійсно, існують переконливі докази, отримані в результаті метааналізу обсерваційних досліджень, що зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі пов'язані зі збільшенням смертності вдвічі [4]. Крім того, за результатами попереднього метааналізу обсерваційних досліджень хворих на ЦД, хворі на ЦД із серцево-судинною автономною нейропатією (ССАН) мають суттєво підвищений ризик смертності [5, 6]. Дистальна симетрична полінейропатія (ДСПН) також є поширеним хронічним мікросудинним ускладненням ЦД як 1, так і 2 типу [7].

**Хоча ДСПН найбільш поширена в діабетиків, її також виявляють у людей із нормоглікемією або предіабетом [8-11]. Оскільки ДСПН може розвиватися на ранніх стадіях метаболічних змін, вона може ускладнювати весь спектр розладів, в основі яких лежать порушення метаболізму глюкози, і впливати на рівні смертності і захворюваності.**

На основі метааналізу 31 когорти, що охопив дані понад 150 тис пацієнтів із ЦД, було виявлено зростання смертності від усіх причин майже вдвічі (ВР 1,96; 95% ДІ 1,68-2,27) серед пацієнтів із ЦД і ДСПН порівняно з особами без ДСПН [12]. У дослідженнях, в яких враховували численні чинники ризику судинних захворювань і смертності від усіх причин, зв'язок був дещо менш вираженим, але все ще статистично та клінічно значущим (ВР 1,60; 95% ДІ 1,37-1,87). Спостережуваний зв'язок був більш як удвічі сильнішим у разі ЦД 1 типу проти ЦД 2 типу (ВР 2,22; 95% ДІ 1,43-3,45), що, найімовірніше, відображало набагато меншу фонову смертність серед пацієнтів молодшого віку без ДСПН. Отримані результати виявилися надійними в ході кількох аналізів чутливості, спрямованих на усунення систематичних помилок, пов'язаних із різним дизайном досліджень, методами визначення ДСПН і загальною якістю дослідження. Крім того, у публікаціях чи будь-яких окремих дослідженнях не було виявлено жодних систематичних помилок, які б могли істотно вплинути на оцінки.

Механізм зв'язку між ДСПН і смертністю вивчений недостатньо. Загалом вважають, що ДСПН є визначальним чинником зниження якості життя внаслідок порушення сну, фізичного фізіологічного функціонування та погіршення фізичного й емоційного благополуччя [13]. Однак нейроендокринні, прозапальні та нейродегенеративні механізми, що лежать в основі ДСПН, також можуть спричинювати серцево-судинні захворювання через посилення оксидативного стресу і підвищені рівні кінцевих продуктів глікації [14, 15]. ДСПН також пов'язана з порушенням рівноваги, що може призводити до падінь і травм та є провідним чинником ризику виникнення діабетичної виразки стопи та подальших ампутацій, що асоційовані з підвищеною смертністю через інфекцію та хронічне запалення [16].

Утім, незважаючи на те, які механізми лежать в основі ДСПН, зрозуміло, що корекція та профілактика прогресування цього стану є незамінною складовою лікування пацієнтів із ЦД.

Препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте являє собою поєднання нуклеотидів (динатрію цитидин-5'-монофосфат – ЦМФ, тринатрію уридин-5'-трифосфат – УТФ, уридину-5'-дифосфату динатрієвої солі – УДФ і

уридину-5'-монофосфату динатрієвої солі – УМФ) і рекомендований для лікування нейропатії. Декілька доклінічних досліджень продемонстрували ефективність комбінації ЦМФ і УТФ у регенерації нервових клітин, стимулюванні синтезу фосфоліпідів та сфінголіпідів (основних компонентів нейрональних клітинних мембран і мієлінової оболонки) [17].

**Клінічні дослідження комбінації ЦМФ і УТФ свідчать про ефективність лікарського засобу в зниженні болю, а також підвищенні швидкості сенсорної провідності при полінейропатії.**

У 2000 та 2001 роках було проведено пілотне дослідження з вивчення безпеки й ефективності Нуклео Ц.М.Ф. форте, в якому взяли участь 40 пацієнтів із діабетичною полінейропатією (ДПН). Вони приймали препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте по 2 капсули двічі на добу протягом 3 місяців. Неврологічний стан пацієнтів оцінювали за допомогою шкали неврологічних порушень (NDS), швидкості провідності *n. peroneus* і *n. saphenus externus*, а також сприйняття болю відповідно до візуальної аналогової шкали (ВАШ). У результаті було помічено тенденцію до поліпшення всіх показників. Різниця швидкості сенсорної провідності в *n. saphenus externus* у порівнянні з вихідним рівнем, як і суб'єктивної оцінки за шкалою болю, була статистично достовірною [17].

У ще одному дослідженні оцінювали ефективність і безпеку комбінації нуклеотидів (ЦМФ і УТФ), які входять до складу Нуклео Ц.М.Ф. форте, у лікуванні ДПН [18]. У проспективному дослідженні протягом 3 міс клінічно вивчали комбінацію ЦМФ та УТФ у 75 пацієнтів із ДПН. Методами дослідження були клінічний досвід (ВАШ, NDS, шкала симптомів нейропатії – NeuroPathy Symptom Scale, електрофізіологічні (електроміографія) та біохімічні аналізи, наприклад функціональні аналізи печінки та нирок). Загалом у дослідженні взяли участь 68 пацієнтів, середній вік яких становив 56 років. Переважно це були жінки (72%) з ЦД 2 типу (95,6%) і всіма видами нейропатичного болю.

У ході застосування препарату спостерігали зменшення сенсорних розладів, а також інтенсивності болю при ДПН у пацієнтів із ЦД. Крім цього повідомляли про значне збільшення швидкості сенсорної провідності в середньому нерві правої руки та сідинному нерві лівої ноги за результатами електроміографічних тестів. Не було відзначено жодних клінічних чи біологічних побічних ефектів.

Результати оцінки терапевтичної ефективності та переносимості Нуклео Ц.М.Ф. форте були опубліковані Власенко та співавт. у 2019 році. У рамках дослідження було обстежено 30 хворих на ЦД 1 і 2 типу (8 чоловіків і 22 жінки) з ДСПН. Рівень глікованого гемоглобіну становив від 7,1 до 10,4% [19]. Пацієнти першої групи (n=15) отримували: альфа-ліпоєву кислоту в дозі 600 мг внутрішньовенно, вітаміни групи В ін'єкційно протягом 10 днів під час перебування в стаціонарі й у таблетованій формі – протягом місяця лікування в домашніх умовах. Другій групі (n=15) на додаток до терапії, яку отримувала перша група, призначали Нуклео Ц.М.Ф. форте внутрішньом'язово протягом 10 днів під час перебування в стаціонарі, потім по 1 капсулі двічі на добу протягом 2 місяців. Усім пацієнтам до прийому препарату,

через 10 днів лікування в умовах стаціонару і через 2 міс після лікування для оцінки неврологічного статусу проводили клінічне неврологічне обстеження, а також динамічне обстеження за допомогою спеціальних клінічних опитувальників (шкал): оцінки нейропатичних симптомів і загальної оцінки симптомів.

У результаті у хворих обох груп спостерігали статистично позитивний вплив на симптоматику через 10 днів лікування в умовах стаціонару за шкалою нейропатичних симптомів. Оцінки за шкалою нейропатичних симптомів у першій групі до лікування становила 10,23±0,35 бала, після лікування – 7,62±0,26 бала, p<0,001; у другій групі до лікування – 10,23±0,35 бала, після лікування – 8,00±0,30 бала, p<0,001. Відповідно до шкали загальної оцінки симптомів інтенсивність симптомів нейропатії значно зменшилась як у першій (8,27±0,47 бала до лікування і 6,27±0,12 бала після лікування, p<0,001), так і в другій (8,40±0,45 бала до лікування і 6,53±0,14 бала після лікування, p<0,001) групі.

Подальші дослідження показали, що через 2 міс від початку лікування в пацієнтів першої групи оцінка за шкалою нейропатичних симптомів (10,23±0,35 бала, p>0,05) і загальна оцінка симптомів (7,87±0,38 бала,

p>0,05) повернулися до початкових або зміни були невірогідними. Двомісячне застосування Нуклео Ц.М.Ф. форте виявляло статистично достовірний позитивний вплив на симптоми нейропатії за оцінкою нейропатичних симптомів (7,27±0,51 бала, p<0,001) і загальною оцінкою симптомів (6,53±0,14 бала, p<0,001). Відповідно, було встановлено, що застосування препарату Нуклео Ц.М.Ф. форте в комплексній терапії хворих на ЦД може запобігти порушенням, що виникають унаслідок ДПН, та чинить довготривалий статистично значущий позитивний вплив на симптоми нейропатії.

У рамках дослідження L. Seck та співавт. (2017) щодо ефективності лікування комбінацією нуклеотидів ЦМФ і УТФ пацієнтів із діабетичною нейропатією, за даними електронейроміографії, було продемонстровано значне поліпшення симптомів вегетативної дисфункції з 35,3 до 17,6% (p=0,01). Така позитивна динаміка симптомів підтверджує регрес вегетативних серцево-судинних і шлунково-кишкових розладів, що фахівці можуть спостерігати клінічно.

Таким чином, ДСПН достовірно підвищує ризик смертності в пацієнтів із ЦД. Корекція цього стану – невід'ємна складова успішної терапії, що сприяє поліпшенню якості та подовженню тривалості життя осіб із ЦД. Нуклео Ц.М.Ф. форте – патогенетично обґрунтований вибір для лікування ДСПН у пацієнтів із ЦД як 1, так і 2 типу, ефективність і безпеку якого підтверджено експериментальними та клінічними дослідженнями.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



# Нуклео<sub>ЦМФ</sub> ФОРТЕ

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Показання. Лікування нейропатій кістково-суглобового (лишас, радикуліт), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та паразити. Невралгія лицьового, трищогового, мікроберна нерва, мікроберна невралгія, люмбаго. Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічних реакцій, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем. Протипоказання. Відсутні. Алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

РП. № UA/3398/01/01

РП. № UA/3398/02/01

РП. № UA/3398/01/01

РП. № UA/3398/02/01

ferrero

Резюме. Clinical experience of Nucleo C.M.F. Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int Journal Endocrinol. 2018;6(18):23-25

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

# Ведення осіб із цукровим діабетом і високим ризиком виникнення гіпоглікемії

## Клінічні рекомендації Ендокринологічного товариства



**Гіпоглікемія – це поширений стан в осіб із цукровим діабетом (ЦД), який характеризується зниженням рівня глюкози в плазмі крові пацієнтів. При цьому можуть виникати небезпечні для життя чи здоров'я симптоми [1]. Документ створено на основі досліджень за участю пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу, які мали ризик гіпоглікемії. Настанова Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) розглядає переваги та витрати, пов'язані із застосуванням інсулінів тривалої дії (базальних) та аналогів інсуліну швидкої дії, щодо виникнення гіпоглікемії та переваги структурованої програми навчання пацієнтів щодо зменшення ризику виникнення гіпоглікемії.**

В осіб із ЦД 1 типу зазвичай розвивається приблизно два епізоди гіпоглікемії на тиждень [2]. У разі ЦД 2 типу ризик виникнення гіпоглікемії, як правило, менший. Проте за певних клінічних ситуацій ризик розвитку гіпоглікемії зростає (наприклад, у разі застосування інсуліну, препаратів сульфонілсечовини, тривалого перебігу захворювання, ниркової чи печінкової недостатності) [3] (панель 1). Гіпоглікемія під час амбулаторного чи стаціонарного лікування виникає як у дітей, так і в дорослих. При цьому може спостерігатися низка небажаних явищ. Унаслідок виникнення гіпоглікемії знижується якість життя та прихильність до лікування, зростає ризик розвитку супутніх патологій [4–8]. Гіпоглікемія в осіб із ЦД призводить до витратних візитів до відділень невідкладної допомоги, триваліших госпіталізацій і збільшення днів непрацездатності [5, 9, 10]. Непропорційно вразливішими до гіпоглікемії є ті хворі на ЦД, які мають менший дохід і нижчий рівень освіти [11, 12]. Якщо враховувати расову приналежність, то гіпоглікемія частіше виникає в темношкірих осіб із ЦД [13].

### Панель 1

#### Чинники ризику виникнення гіпоглікемії

- Прийом гіпоглікемічних препаратів (інсулін, похідні сульфонілсечовини, меглітиніди).
- Порушення функції печінки та нирок.
- Пацієнти похилого віку.
- Діти дошкільного віку.
- Тяжка гіпоглікемія в анамнезі.
- Наявність когнітивних порушень інтелектуальних розладів, які можуть знижувати здатність реагування на зменшення рівня глюкози в крові.
- Порушення здатності розпізнати гіпоглікемію.
- Тривалий перебіг діабету (у тому числі при інсулінотерапії впродовж більш як 5 років).
- Вживання алкоголю.
- Розлади харчової поведінки.
- Нерегулярний режим харчування.
- Утримання від прийому їжі з релігійних чи культурологічних причин.
- Нелікована гіпофізарна недостатність, недостатність надниркових чи щитоподібної залоз.

Практичні рекомендації Ендокринологічного товариства щодо оцінки ведення гіпоглікемічних розладів у дорослих (2009 р.) охоплювали осіб як із ЦД, так і без нього [14]. До настанов увійшло 7 рекомендацій для осіб із діабетом, сфокусованих на визначенні рівня глюкози (чи зміні рівня глюкози). В осіб із високим ризиком розвитку гіпоглікемії приділяли увагу її діагностиці, профілактиці та лікуванню. З моменту створення цих практичних рекомендацій відбулися значні зміни щодо визначення гіпоглікемії, а також методів її вимірювання. Консенсусні положення 2018 року, розроблені 8 незалежними організаціями, у тому числі Ендокринологічним товариством, визначили 3 рівні гіпоглікемії [15]. Ці настанови мали на меті стандартизувати такі загальні поняття, як гіперлікемія, час перебування глікемії в межах норми та діабетичний кетоацидоз. За допомогою фізіологічних порогових значень визначали 3 рівні гіпоглікемії. Також встановили рівні глюкози в плазмі крові, за яких виникають нейроглікопенічні та нейрогенні симптоми (панель 2).

Усе частіше особи з ЦД 1 та 2 типу використовують системи тривалого моніторингу рівня глюкози (ТМРГ), які дають можливість визначати клінічно значущі епізоди гіпоглікемії, що потребують корекції терапії, та запобігати їм [16]. Крім цього нині доступні інсулінові помпи (ІП), застосування яких зменшує ризик виникнення гіпоглікемії [17]. Сьогодні використання зазначених технологій у стаціонарних умовах є важливою сферою досліджень [18]. З моменту публікації останніх рекомендацій стали доступними нові лікарські форми глюкагону, було також

створено нові програми контролю глікемії в стаціонарних умовах, спрямовані на зниження ризику гіпоглікемії.

З огляду на значні досягнення в галузі, виникла необхідність в оновленні рекомендацій щодо ведення гіпоглікемії в осіб із ЦД. Ендокринологічним товариством було скликано розробників настанов для перегляду всіх опублікованих даних і створення відповідних рекомендацій, спрямованих на ведення гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД. Метою настанови є оновлення рекомендацій щодо діабет-асоційованої гіпоглікемії як у дорослих, так і в дітей із ЦД 1 та 2 типу в амбулаторних і стаціонарних умовах.

### Панель 2

#### Визначення рівня гіпоглікемії

- Рівень 1:** глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Такий рівень гіпоглікемії має насторожити пацієнтів, їм необхідно вжити вуглеводи для запобігання розвитку гіпоглікемії.
- Рівень 2:** глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л). За такої гіпоглікемії підвищується ризик виникнення когнітивних порушень і рівень смертності.
- Рівень 3:** тяжкий стан, що супроводжується змінами психіки і/або фізичного стану і потребує сторонньої допомоги. За такої гіпоглікемії виникає небезпека для життя та зазвичай є необхідність у невідкладному застосуванні глюкагону.

Настанова призначена для всіх медичних працівників, які надають допомогу особам із діабетом групи ризику виникнення гіпоглікемії, а також для всіх ключових сторін (для мереж лікарняних закладів, страхових та інших організацій), задіяних у діагностиці, профілактиці та лікуванні гіпоглікемії в таких пацієнтів. У розділах, присвячених зменшенню ризику та запобігання виникненню гіпоглікемії, розглянуто питання застосування безперервного ТМРГ та ІП як амбулаторно, так і в стаціонарі. Окремий розділ присвячений застосуванню нових форм глюкагону в лікуванні гіпоглікемії, що виникла раптово.

Хоча гіпоглікемія найчастіше розвивається у хворих на ЦД, вона може виникати і в інших осіб, зокрема: у пацієнтів із моногенними формами діабету; у вагітних із гестаційним діабетом; в осіб із захворюваннями з ураженням екзокринної функції підшлункової залози (наприклад, муковісцидозом і гемохроматозом); в осіб із гіперглікемією, зумовленою застосуванням лікарських засобів (у тому числі глюкокортикостероїдів – ГКС), і діабетом, що виник після операцій на підшлунковій залозі. Рекомендації також можуть бути корисними для госпіталізованих осіб із гіперглікемією, яка потребує тимчасового застосування інсуліну.

#### Визначення термінів, які застосовують у настанові

**1. Безперервний ТМРГ в режимі реального часу** – передбачає застосування пристроїв, які визначають концентрацію глюкози в інтерстиції кожні 1–5 хв і автоматично передають ці дані на пристрої (приймач, смартфон, ІП), що і забезпечує зворотний зв'язок у режимі реального часу [19]. В останніх версіях цих пристроїв передбачена можливість подання сигналу тривоги, що може допомогти користувачам проводити корекцію призначеної терапії в умовах реального часу, у тому числі – корегувати дози інсуліну.

**2. ТМРГ із періодичними вимірюваннями** – передбачає застосування засобів, що вимірюють рівень глюкози в інтерстиції кожні 1–5 хв і передають ці дані на такі пристрої, як приймач чи смартфон, що забезпечує зворотний зв'язок із користувачем [19]. На відміну від ТМРГ у режимі реального часу ТМРГ із періодичними вимірюваннями потребує цілеспрямованого сканування користувачем сенсорів для отримання інформації, а старші версії пристроїв не подають сигналу тривоги. Перевагу треба віддавати пристроям із функцією сповіщень про тривожні значення глікемії, що допомагає виявляти гіпоглікемію та запобігати її розвитку.

**3. Терапія за допомогою алгоритмізованої ІП (АІП)** полягає в застосуванні ІП разом із пристроями ТМРГ, що потім дає можливість змінювати введення базального інсуліну залежно від індивідуальних значень глікемії, отриманих в умовах реального часу. Зміна дози інсуліну базується на математичних алгоритмах, запрограмованих в ІП. Ці пристрої також називають сенсорними чи сенсорно-доповненими ІП.

Девайси, які позначені як «гібридні» або «гібридні замкнуті системи», забезпечують зміну дози базального інсуліну та можуть проводити міні-корекцію за допомогою болюсів у відповідь на гіперглікемію, але потребують від користувача болюсних уведень інсуліну під час прийому їжі. Усі ці терміни використовують у медичній літературі, у тому числі в дослідженнях, на яких базується ця настанова. АІП є терміном, який застосовують для позначення всіх доступних форм автоматичного введення інсуліну за допомогою пристроїв.

**4. Персональний ТМРГ** – інструмент для осіб із діабетом, який використовують у режимі реального часу для допомоги пацієнтам у забезпеченні короткострокової і тривалої корекції інсулінотерапії.

**5. Професійний ТМРГ** – діагностичний інструмент, який застосовують для короткотривалого дослідження індивідуального глікемічного профілю з метою встановлення глікемічних моделей для допомоги в лікуванні. Його зазвичай встановлюють члени діабетичної команди, а отримані дані збирають для подальшої інтерпретації.

**6. Програми визначення та корекції глікемії** під час стаціонарного лікування суттєво відрізняються, однак до настанови увійшли системи, які в реальному часі збирали дані з електронних медичних карток (ЕМК) про глікемію (у тому числі дані рівня глюкози в крові, взятій із пальця, лабораторні дані та, за можливості, дані ТМРГ) у базу даних, які можна легко проаналізувати для пошуку закономірностей і/або створення рекомендацій щодо прийняття клінічних рішень для корекції дози інсуліну. Ми використовували системи, розроблені для допомоги навченому медичному персоналу ідентифікувати пацієнтів, які потребують зміни терапії для запобігання розвитку як гіпо-, так і гіперглікемії. Ці системи відрізняються від паперових діаграм, що не можуть безпосередньо взаємодіяти з ЕМК [20].

**7. Структуроване навчання щодо діабету** активно залучає осіб із діабетом до практичного навчання, вправ і групових зустрічей. Також встановлюють цілі для поліпшення здоров'я пацієнтів та їх навчання. Структуроване навчання відрізняється від дидактичного, адже особи з діабетом є не пасивними слухачами, їх активно залучають до навчання [21]. Структуровані навчальні програми з діабету передбачають навчання щодо управління стресом, здорового харчування та фізичної активності, застосування ліків і моніторингу рівня глюкози [22]. Навчання спрямоване на зменшення ризику виникнення гіпоглікемії. Структуроване навчання може проводитися з використанням цифрових технологій у сфері охорони здоров'я, наприклад телемедицини чи віртуальних занять.

#### Питання 1. Хворим на ЦД 1 типу, які отримують багато ін'єкцій інсуліну на добу, рівень глюкози треба визначати самостійно чи за допомогою ТМРГ?

**Загальні дані.** У більшості осіб із ЦД 1 типу не вдається досягти цільових значень глікемії [23, 24]. У попередніх клінічних дослідженнях було продемонстровано переваги ТМРГ у веденні пацієнтів із ЦД 1 типу. Це переважно дорослі пацієнти, які використовували ІП [25–27], хоча більшість пацієнтів із ЦД 1 типу отримують інсулін за допомогою окремих ін'єкцій [28, 29]. Системи ТМРГ в осіб, які отримують інсулін за допомогою ІП, використовують частіше, ніж у пацієнтів, які отримують його за допомогою ін'єкцій [30]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було



показано стійкого поліпшення рівнів глікемії в дітей із ЦД (оцінювали рівень глікованого гемоглобіну та частоту розвитку гіпоглікемії при застосуванні ТМРГ [25, 31]).

#### Рекомендація 1

У пацієнтів із ЦД 1 типу, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЩІ), ми рекомендуємо віддавати перевагу ТМРГ, а не самостійному визначенню рівня глюкози в крові (СВГК).

#### Примітки

Комплексне навчання пацієнтів щодо використання пристроїв ТМРГ та усунення проблем, які можуть виникати під час їх застосування, а також інтерпретація результатів є критично важливими для досягнення успішних результатів.

СВГК продовжує бути важливим під час валідації чи підтвердження даних, отриманих за допомогою ТМРГ. Через це в пацієнтів, яким проводять ТМРГ, має бути доступ до цього методу обстеження.

#### Питання 2. В осіб із ЦД 1 типу потрібно застосовувати ТМРГ в умовах реального часу та АІП чи БЩІ із СВГК від 3 до 5 разів на добу?

**Загальні дані.** З моменту публікації дослідження контролю та ускладнень діабету [50] застосування БЩІ із СВГК  $\geq 3$  рази на добу стало кращим режимом лікування діабету завдяки перевагам, які полягали в зменшенні мікросудинних ускладнень у дорослих і підлітків із ЦД 1 типу. Відтоді було розроблено нові технології та прилади, які краще нормалізують рівень глюкози без епізодів гіпоглікемії. За останнє десятиліття з'явилася можливість ТМРГ без багаторазових проколів пальця з подальшою корекцією дози інсуліну в режимі реального часу.

#### Рекомендація 2

Ми пропонуємо застосовувати ТМРГ в умовах реального часу та АІП, а не БЩІ із СВГК  $\geq 3$  рази на добу в дорослих чи дітей із ЦД 1 типу.

#### Примітки

Визначення рівня глюкози в крові з пальця все ще залишається необхідним для валідації та підтвердження значень ТМРГ; через це в певних випадках є необхідність у проведенні цього методу обстеження.

#### Питання 3. Чи треба застосовувати ТМРГ в осіб із ЦД 2 типу, які приймають інсулін і/або похідні сульфонілсечовини та мають високий ризик виникнення гіпоглікемії?

**Загальні дані.** СВГК допомагає особам із діабетом досягти цільових значень глікемії та може сприяти зменшенню рівня глікованого гемоглобіну в амбулаторних умовах. Інтенсифікація терапії ЦД 2 типу може призвести до розвитку гіпоглікемії, яка є серйозним ускладненням і важливою перешкодою для оптимізації глікемії [54, 55]. Гіпоглікемія може бути як явною, так і прихованою, а в осіб із порушеним відчуттям гіпоглікемії (ПВГ) спостерігають високий ризик виникнення повторних епізодів. Гіпоглікемія збільшує частоту госпіталізацій і навантаження на систему охорони здоров'я, а також погіршує перебіг ЦД, глікемічний контроль та якість життя.

Амбулаторне застосування ТМРГ знижує як ризик гіпоглікемії, так і страх перед її виникненням. Ризик гіпоглікемії мають також особи, зазначені в панелі 1. Застосування ТМРГ є перспективним у пацієнтів, які потребують ентерального харчування та мають гіперглікемію, а також в осіб зі стероїд-асоційованою гіперглікемією.

#### Рекомендація 3

Під час амбулаторного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймають інсулін і/або препарати сульфонілсечовини та мають високий рівень гіпоглікемії, ми рекомендуємо використовувати ТМРГ в умовах реального часу.

#### Примітки

Професійний ТМРГ є діагностичним інструментом, який застосовують для короткочасного дослідження індивідуального глікемічного профілю з метою визначення глікемічних моделей і допомоги в терапевтичному лікуванні.

Персональний ТМРГ є інструментом для застосування пацієнтами в режимі реального часу в домашніх умовах із метою коротко- та довготривалої корекції терапії.

#### Питання 4. Чи потрібно окремим пацієнтам із високим ризиком розвитку гіпоглікемії проводити ТМРГ в стаціонарних умовах?

**Загальні дані.** Гіпоглікемія є лімітуючим чинником щодо корекції гіперглікемії. Вона часто виникає в госпіталізованих пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу групи високого ризику. Її розвитку можуть сприяти багато чинників [77]. У госпіталізованих пацієнтів розвиток гіпоглікемії часто є безсимптомним [78]. Періодичне визначення рівня глюкози крові потребує багато часу та є небажаним для пацієнтів. На відміну від цього в разі ТМРГ рівень глюкози в інтерстиції визначають кожні 1-5 хв за допомогою сканування спеціальним пристроєм. В амбулаторних умовах це допомагає пацієнтам виявляти загрозу гіпоглікемії. ТМРГ в госпіталізованих пацієнтів є перспективним методом обстеження. У декількох дослідженнях було показано, що завдяки ТМРГ вдається виявляти гіпоглікемію (особливо нічну) та асимптоматичну гіпоглікемію, яку не фіксують у разі традиційного визначення рівня глюкози [79, 80].

Було визначено осіб із ЦД, які матимуть найбільше користі від проведення ТМРГ під час госпіталізації (панель 3). Також було окреслено елементи, необхідні для початку ТМРГ в стаціонарних умовах (панель 4). Крім пацієнтів із ЦД ризик гіпоглікемії мають особи з поганим харчуванням (з низкими запасами глікогену), фульмінантною печінковою чи нирковою недостатністю, сепсисом [88].

#### Рекомендація 4

Для окремих пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії ми рекомендуємо проводити ТМРГ в умовах стаціонару.

#### Примітки

Це треба робити за допомогою гібридного підходу, за якого ТМРГ поєднують із періодичним визначенням рівня глюкози для валідації значень ТМРГ.

Використання ТМРГ в умовах стаціонару не схвалено FDA США, проте є можливість його застосування на власний розсуд. Під час пандемії COVID-19 було отримано екстрений дозвіл на застосування цього методу в лікарнях.

#### Панель 3

##### Госпіталізовані з високим ризиком розвитку гіпоглікемії, які є кандидатами для початку ТМРГ

- Особи з ПВГ.
- Пацієнти віком від 65 років.
- Особи з індексом маси тіла (ІМТ)  $\leq 27$  кг/м<sup>2</sup>.
- Особи з ЦД 1 типу, які мають значні коливання рівня глікемії.
- Пацієнти, які потребують високих доз чи зменшення дози ІКС.
- Пацієнти, які потребують парентерального чи ентерального харчування та мають високий ризик розвитку гіпоглікемії в разі припинення/зміни/перерви у надходженні глюкози з їжею.
- Особи, ізольовані через інфекційне захворювання (наприклад, COVID-19), оскільки ТМРГ може зменшувати кількість медичного персоналу, задіяного до лікування пацієнта, і потребу в індивідуальних засобах захисту.
- Особи з хронічною хворобою нирок (3-5-та стадія), хворобами печінки чи в критичному стані більш схильні до гіпоглікемії.
- Особи із супутніми станами, які підвищують ризик виникнення гіпоглікемії (цереброваскулярні розлади, злоякісні пухлини, серцева недостатність, захворювання підшлункової залози чи інфекції).
- Особи з гіпоглікемією в анамнезі до надходження до лікарні чи з гіпоглікемією під час нещодавньої/теперішньої госпіталізації.

#### Панель 4

##### Необхідні елементи для початку особистого ТМРГ в стаціонарних умовах

- Залучення, тренування та навчання медичного персоналу та інших надавачів медичних послуг.
- Навчання пацієнтів щодо догляду за пристроєм та реагування на попередження про високий чи низький рівень глюкози крові.
- Придбання обладнання (наприклад, датчиків, передавачів і ресіверів).
- Оцінка медичними працівниками, обізнаними щодо цієї процедури.
- Допомога у ТМРГ, а також нагляд за правильністю процесу.
- Відповідальність за інтерпретацію результатів та наступні дії в разі проведення ТМРГ.

#### Питання 5. Чи потрібно пацієнтам із високим ризиком виникнення гіпоглікемії продовжувати ТМРГ в стаціонарних умовах, якщо вони проводили його до госпіталізації?

**Загальні дані.** Використання пристроїв ТМРГ в амбулаторних умовах поліпшило контроль глікемії. Ці пристрої на сьогодні не схвалені для використання в стаціонарних

умовах, але нові отримані дані підвищили інтерес щодо використання ТМРГ госпіталізованими пацієнтами. Особи з діабетом (та їхні родини) часто висловлюють невдоволення та занепокоєння через припинення персонального ТМРГ під час перебування в лікарнях.

#### Рекомендація 5

Ми пропонуємо продовжувати ТМРГ в стаціонарних умовах (з АІП чи без неї).

#### Примітки

Під час перебування в стаціонарі ТМРГ необхідно поєднувати з періодичним визначенням рівня глюкози крові. Метою цього є валідація даних ТМРГ.

ТМРГ в умовах стаціонару не схвалено FDA США, проте є можливість його застосування на власний розсуд. Під час пандемії COVID-19 було отримано екстрений дозвіл на застосування цього методу в лікарнях.

Прийнятність ТМРГ частково залежить від ресурсів, потрібних для його проведення (панель 4). Якщо пацієнти продовжують ТМРГ в стаціонарних умовах, персонал має визначати та документувати наявність у пацієнта системи ТМРГ та наявність чи відсутність підшкірної ІП.

#### Питання 6. Чи потрібно контролювати рівень глюкози та впроваджувати програми з використанням даних електронних медичних записів у госпіталізованих пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії?

**Загальні дані.** Декілька академічних і громадських лікарень розробили комп'ютерні програми глікемічного контролю та його корекції, які інтегровані з їх електронними системами [93].

Ці програми враховують дані з електронних систем (у тому числі дані про рівень глюкози в крові з пальця, рівень глюкози, визначений лабораторно, та, за можливості, ТМРГ). Ця інформація надходить у загальну базу даних, де її можна легко проаналізувати з метою пошуку певних закономірностей. Ці дані узагальнюють висновки, які дають можливість керувати рівнем глюкози в умовах реального часу за допомогою спеціальної команди, у складі якої є медсестри, лікарі та ендокринологи, щоб корегувати лікування в умовах реального часу. Таким чином зменшується кількість негативних наслідків, зумовлених виникненням гіпоглікемії.

#### Рекомендація 6

Госпіталізованим пацієнтам із ризиком гіпоглікемії ми рекомендуємо застосовувати програми з моніторингу та корекції гіпоглікемії з використанням електронних медичних записів.

#### Примітки

Консенсусна група визначила, що використання таких електронних систем передбачає внесення медичним персоналом до електронних медичних систем даних глікемії пацієнтів (усіх госпіталізованих пацієнтів) для виявлення осіб із ризиком виникнення гіпо- чи гіперглікемії, з метою розробки механізмів корекції та пом'якшення небажаних явищ. На стандартному рівні допомоги такі програми відсутні.

Використання зазначених електронних медичних записів передбачає внесення значень глікемії з проактивними сповіщеннями про високі чи низькі рівні. Це дає змогу систематично визначати гіпоглікемію чи тяжку гіперглікемію, а персонал може відкорегувати значення глікемії (наприклад, за допомогою зміни швидкості інфузії інсуліну) для уникнення негативних наслідків (розвиток повторної гіпоглікемії, коливань глікемії та ін.).

#### Питання 7. Чи мають пацієнти з частим розвитком гіпоглікемії, яким призначено базальний інсулін, отримувати аналоги інсуліну тривалої дії чи людський інсулін?

**Загальні дані.** Гіпоглікемія, зумовлена введенням інсуліну, є поширеною проблемою. Так, у США це призводить до майже 100 тис звернень на рік до відділень невідкладної допомоги. Усі особи з ЦД 1 типу та приблизно 20-30% осіб із ЦД 2 типу потребують уведення інсуліну протягом

Продовження на стор. 10.

# Ведення осіб із цукровим діабетом і високим ризиком виникнення гіпоглікемії

## Клінічні рекомендації Ендокринологічного товариства

Продовження. Початок на стор. 8.

усього життя, причому більшості з них необхідні введення базальних форм інсуліну [111]. Оскільки поширеність ЦД 1 і 2 типу продовжує зростати, протягом наступних років очікується зростання кількості пацієнтів, які потребуватимуть введення базального інсуліну. Пріоритетними є будь-які втручання, здатні зменшити ризик розвитку гіпоглікемії в таких пацієнтів. Це питання стосується того, чи мають переваги аналоги інсуліну тривалої дії над NPH інсуліном щодо зменшення ризику виникнення гіпоглікемії (див. таблицю).

Таблиця. Доступні форми інсуліну	
Форма інсуліну	Доступний на сьогодні
<b>Прандіальні форми інсуліну</b>	
Інсуліни дуже швидкої дії	Швидкодіючий аспарт Лізпро-аabc
Інсуліни швидкої дії	Аспарт Глулізин Лізпро
Інсуліни короткої дії	Простий (регулярний) інсулін
<b>Базальні форми інсуліну</b>	
Інсулін середньої тривалості дії	NPH
Інсулін тривалої дії	Гларгін Детемір Деглудек

### Рекомендація 7

У дітей і дорослих, які отримують базальний інсулін, перевагу потрібно віддавати аналогам інсуліну тривалої дії проти NPH інсулінів.

### Примітки

До пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії належать особи з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі (корекція якої потребувала сторонньої допомоги), ПВГ і/або медичними станами, які можуть супроводжуватися розвитком тяжкої гіпоглікемії (наприклад, печінкова чи ниркова недостатність).

Робоча група приділила особливу увагу зменшенню ризику розвитку тяжких гіпоглікемії і знайшла докази (середньої сили) меншої частоти їх виникнення в разі використання аналогів інсуліну тривалої дії в порівнянні з NPH інсулінами. Проте робоча група визнає, що в більшості досліджень аналогів інсуліну тривалої дії не оцінювали негативні наслідки (у тому числі кардіоваскулярні).

### Питання 8. Пацієнтам, які отримують базально-боліосну терапію та мають високий ризик розвитку гіпоглікемії, треба використовувати аналоги інсуліну швидкої дії чи звичайні (короткодіючі) інсуліни?

**Загальні дані.** Гіпоглікемія є поширеним станом, який розвивається в майже 2/3 людей із діабетом, причому 7,5% випадків є тяжкими [166]. Особи з епізодами тяжкої гіпоглікемії мають утричі більшу ймовірність померти протягом наступних 5 років, ніж пацієнти без них (95% ДІ 1,5-7,4;  $p=0,05$ ). Гіпоглікемія також знижує працездатність і прихильність до терапії. Пріоритетними мають бути заходи, що зменшують ризик виникнення гіпоглікемії.

### Рекомендація 8

У дорослих і дітей, які отримують базально-боліосну інсулінотерапію і мають високий ризик розвитку гіпоглікемії, ми рекомендуємо віддавати перевагу аналогам інсуліну швидкої дії, а не регулярному (швидкодіючому) людському інсуліну.

### Примітки

До пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії належать особи з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі (корекція якої потребувала сторонньої допомоги), ПВГ

і/або медичними станами, які можуть супроводжуватися тяжкою гіпоглікемією (наприклад, печінкова чи ниркова недостатність).

Робоча група приділила особливу увагу зменшенню ризику тяжких гіпоглікемії і знайшла докази (середньої сили) меншої частоти гіпоглікемії у разі використання швидкодіючих аналогів інсуліну, ніж регулярного (короткодіючого) інсуліну. Також у більшості наявних досліджень показано зменшення частоти розвитку гіпоглікемії в дорослих із ЦД 1 типу; лише в деяких джерелах є дані щодо застосування такої терапії в дітей.

### Питання 9. Чи потрібно використовувати структуровану програму навчання пацієнтів або програму у вигляді неструктурованих візитів в осіб, що отримують інсулінотерапію і мають високий ризик виникнення гіпоглікемії?

**Загальні дані.** Більшість пацієнтів, які отримують інсулінотерапію, мають ризик виникнення гіпоглікемії. Унаслідок повторних епізодів гіпоглікемії є ризик зменшення її відчуття, а також появи зумовлених гіпоглікемією розладів вегетативної системи. Дослідження з використанням ТМРГ в осіб із ЦД 1 і 2 типу показали, що в багатьох пацієнтів наявні епізоди тяжкої гіпоглікемії. У 6 дослідженнях за участю осіб із ЦД 1 типу випадки тяжкої гіпоглікемії виникали в більшості учасників. Майже в усіх пацієнтів розвивалося багато епізодів гіпоглікемії на тиждень, у тому числі – безсимптомних [2, 33, 39, 210-212]. У дослідженнях за участю осіб із ЦД 2 типу гіпоглікемія також виникала часто, особливо в пацієнтів, які отримували інсулінотерапію [213-215]. У дослідженнях було ідентифіковано випадки розвитку гіпоглікемії 2-го рівня в пацієнтів із ЦД 2 типу з порушенням функції нирок. Застосування структурованих програм навчання пацієнтів показало як зменшення частоти розвитку гіпоглікемії, так і поліпшення на 30% розпізнавання симптомів гіпоглікемії [216, 217]. Оскільки епізоди гіпоглікемії потребують великих витрат і супроводжуються високою смертністю, навчальні програми, спрямовані на зменшення гіпоглікемії, є пріоритетними під час надання допомоги таким пацієнтам.

### Рекомендація 9

Дорослим і дітям із ЦД 1 та 2 типу, що отримують інсулінотерапію, ми рекомендуємо використовувати структуровані навчальні програми.

### Примітки

Структуроване навчання щодо уникнення рецидивів гіпоглікемії є критично важливим. Воно має проводитися досвідченими діабетологами. Крім того, для всіх пацієнтів, що отримують інсулінотерапію, має бути доступним страхове покриття за навчання.

Ця рекомендація не спрямована на те, щоб структуроване навчання обмежувалося лише особами, які отримують інсулінотерапію; наприклад, у пацієнтів, які застосовують сульфонілсечовину чи меглітиніди, також є ризик виникнення гіпоглікемії. Через це зазначена рекомендація стосується і цієї групи пацієнтів.

### Основні елементи програми:

- уникнення затримки в початку лікування гіпоглікемії;
- знання оптимальної терапії гіпоглікемії;
- знання індивідуальних чинників ризику виникнення гіпоглікемії;
- поліпшення здатності людини розпізнавати початкові симптоми гіпоглікемії;
- фокусування на методах зменшення ризику розвитку гіпоглікемії вночі.

На панелі 5 наведено додаткові елементи, такі як тривалість освітньої програми та кількість освітніх сесій.

### Панель 5

#### Елементи структурованої навчальної програми з діабету осіб, які мають ризик виникнення гіпоглікемії

- Навчання мають проводити особи, які пройшли спеціальну підготовку (у тому числі діабетологи, медсестри та дієтологи).
- Навчання має проводитися як індивідуально – з кожним пацієнтом окремо, так і в групі.
- Навчальні програми мають передбачати активні практичні заняття з обговореннями та вправами, спрямованими на роз'яснення ризиків, пов'язаних із гіпоглікемією, терапевтичних стратегій, мінімізації частоти розвитку гіпоглікемії тощо.

Навчальні програми мають передбачати активні практичні заняття з обговореннями та вправами, спрямованими на роз'яснення ризиків, пов'язаних із гіпоглікемією, терапевтичних стратегій, мінімізації частоти розвитку гіпоглікемії тощо.

### Питання 10. Які препарати глюкагону треба використовувати в пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією?

**Загальні дані.** Тяжка гіпоглікемія є поширеним гострим ускладненням інсулінотерапії в осіб із ЦД 1 та 2 типу (та в осіб із ЦД 2 типу, які приймають похідні сульфонілсечовини чи меглітиніди). Тривала тяжка гіпоглікемія часто призводить до неврологічних і серцево-судинних захворювань, а також може стати причиною коми чи навіть смерті. Тяжка гіпоглікемія є частотою причиною дороговартісних звернень до відділень невідкладної терапії та залучення системи екстреної медичної допомоги [232-237]. Ефективність глюкагону в лікуванні тяжкої гіпоглікемії добре вивчена, проте його призначають і застосовують недостатньо часто [238, 239]. Ін'єкційні форми глюкагону здатні швидко усувати гіпоглікемію. Раніше, до створення назальних і стабільних рідких форм глюкагону, перед його застосуванням потрібно було виконати багатоетапну процедуру розведення ліофілізованого порошку. Через це застосування повних терапевтичних доз часто було неуспішним, що призводило до потреби в невідкладній медичній терапії і/або госпіталізації. Висока частота неуспішного застосування повних, правильно розрахованих доз ненавченим (чи навіть навченим) персоналом ставило доцільність

### Рекомендація 10

Для лікування тяжкої гіпоглікемії в амбулаторних умовах ми рекомендуємо віддавати перевагу формам глюкагону, які не потрібно розводити перед застосуванням.

застосування препарату під сумнів.

У ході систематичного огляду було виявлено 7 рандомізованих контрольованих досліджень і 2 нерандомізованих пре-пост-дослідження, в яких порівнювали препарати глюкагону, що не потребують розведення, із препаратами глюкагону, які потрібно розводити (панель 6).

### Панель 6

#### Доступні на сьогодні форми глюкагону

- Глюкагон: набір для невідкладного застосування, з порошком і розчинником
- Назальний глюкагон
- Глюкагон (стабілізований розчин): автоін'єктор, попередньо наповнений шприц
- Дасиглюкагон: автоін'єктор, попередньо наповнений шприц

За матеріалами Anthony L. McCall et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, 529-562.

Підготував **Валерій Палько**

Повну версію дивіться: <https://academic.oup.com/jcem/article/108/3/529/6880627>

# Біорегуляційна терапія в тиреоїдології: місце, можливості, досвід

**За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, що посилається на Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ), захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) серед ендокринних порушень посідають 2-ге місце після цукрового діабету. На патологію ЩЗ у світі страждає понад 200 млн людей. Останніми роками у країнах із високим доходом спостерігають абсолютний приріст нововиявлених випадків захворювань: 52% серед жінок і 17% серед чоловіків. Збільшується кількість хворих на доброякісні вузлові утворення та злоякісні пухлини. Щодо України, то за останні 5 років кількість захворювань ЩЗ збільшилась у п'ятеро. Показник залежить від чинників довкілля, наявності йодного дефіциту, способу життя, стресу, харчування, супутніх захворювань тощо.**

**Ключові слова:** тиреоїдологія, захворювання щитоподібної залози, ендокринна патологія, аутоімунний тиреоїдит, біологічна медицина, біорегуляційна терапія, біорегуляційні препарати.

Захворювання ЩЗ можуть уражати чоловіків, жінок, дітей, підлітків і людей похилого віку. Недуга може бути з народження (гіпотиреоз) або розвинути з віком (часто після менопаузи в жінок). Проте особливо пильними варто бути жінкам – у них проблеми з гормонами ЩЗ виникають удесерто частіше, ніж у чоловіків. Зокрема, від гіпертиреозу (дифузного токсичного зоба) жінки страждають у 9 разів частіше, ніж чоловіки (phc.org.ua, 2020).

Серед ендокринної тиреоїдної патології найчастіше спостерігається аутоімунний тиреоїдит (АІТ); на педіатричну популяцію, за даними зарубіжних дослідників, припадає 1% випадків. Поширеність гіпотиреозу в дорослих становить 15%. Однак, як і серед дорослих пацієнтів, на поширеність АІТ у пацієнтів до 18 років впливають кліматогеографічні, расово-національні, генетичні і статеві чинники. Розвиток гіпотиреозу, легкі та субклінічні форми якого мають безсимптомний перебіг, у подальшому може вплинути на фізичний і статевий розвиток, можливість народження здорового потомства при досягненні репродуктивного віку, стан імунної, серцево-судинної та інших систем організму (Зубкова С.Т. та співавт., 2006).

Незважаючи на важливість зазначеної проблеми, дотепер немає достатньо ефективних патогенетичних методів лікування, зокрема АІТ, і єдиної думки фахівців відносно призупинення імунологічних порушень у разі розвитку АІТ, а також профілактики гіпотиреозу в таких осіб.

Усе зазначене наголошує на необхідності ранньої діагностики, своєчасного лікування патології ЩЗ в дитячому віці та пошуку нових лікувальних підходів, які були б не лише ефективними в патогенетичному і симптоматичному плані, але й не мали негативних наслідків, особливо для дитячої популяції.

Сьогодні все більшого значення набуває так звана біологічна медицина, яка охоплює засоби впливу на системи регуляції та реактивності організму за допомогою лікарських препаратів природного походження (фітотерапія, біорегуляційна медицина) або фізіотерапевтичних методів із метою мобілізації резервних можливостей організму.

Біорегуляційна медицина передбачає застосування комплексного біорегуляційного підходу до профілактики, лікування та реабілітації хворих, що поєднує системний підхід із підтримкою систем авторегуляції організму як базової терапії (Smit A., 2015).

Одним із представників біорегуляційних препаратів, який призначають при патології ЩЗ, – є **Тиреоїдеа Композитум**, у складі якого 25 компонентів рослинного, мінерального і тваринного походження, виготовлених і об'єднаних за унікальною технологією, розробленою німецьким лікарем, хіміком-токсикологом і фармакологом Хансом-Хайнріхом Реккевегом. Препарат здатен регулювати функцію ЩЗ завдяки комплексному складу, виявляє імунорегуляторну, регенераторну та тиреоїдстимуляторну дію в разі гіпофункції ЩЗ. Потенційовані суїс-органні компоненти у складі біологічного препарату забезпечують нормальний розвиток незрілих клітин тканин, оптимізують клітинний метаболізм. Дія рослинних, мінеральних і тваринних компонентів відбувається завдяки направляючому ефекту суїс-органних препаратів, спрямованому переважно на ЩЗ.

Використання Тиреоїдеа Композитум можливе як при гіпотиреозі в комплексі з тиреоїдними гормонами, так і при субклінічному лабораторному гіпотиреозі, який може проявлятися стійкою гіперхолестеринемією. Маскою субклінічного гіпотиреозу може бути

набряковий синдром у вигляді періорбітальних або загальних набряків нез'ясованого генезу. Сечогінні препарати в разі таких набряків не лише малоефективні, але й поглиблюють тяжкість гіпотиреозу. Тому додавання препарату Тиреоїдеа Композитум може бути ефективним поряд із замісною терапією гормонами ЩЗ. Комплексне лікування з додаванням біорегуляційних препаратів дає можливість нормалізувати функцію ЩЗ і водночас зменшити частоту небажаних ефектів алопатичної терапії.

Досвід застосування і ефективність Тиреоїдеа Композитум відомі й описані в низці наукових статей. Так, у рамках дослідження В.О. Музь (2012) вивчали комбінований біорегуляційний препарат Тиреоїдеа Композитум у комплексному лікуванні АІТ. Результати продемонстрували, що застосування препарату значно зменшує суб'єктивні показники захворювання, а додавання цього препарату до стандартних схем лікування АІТ сприяє нормалізації функції ЩЗ завдяки посиленню базисної терапії. Побічних ефектів упродовж лікування зареєстровано не було.

У дослідженні М.М. Панчук (2004) за участю пацієнтів з АІТ вивчали ефективність Тиреоїдеа Композитум у двох групах – тільки базисної терапії та базисної терапії з Тиреоїдеа Композитум. Результати випробування показали, що прийом крім базисної терапії біорегуляційного препарату протягом 2,5 міс сприяє нормалізації функції ЩЗ.

Як уже зазначалось, субклінічний гіпотиреоз спостерігають доволі часто; ця патологія є пограничним станом між нормою і клінічно вираженим гіпотиреозом. У роботі С.В. Пришви (2001) було описано фармакологічну дію Тиреоїдеа Композитум. Завдяки своєму унікальному складу цей препарат виявляє регуляторний вплив на функціональний стан ЩЗ, регенераторну, імунорегуляторну дію і за принципом допоміжної імунологічної реакції здатний гальмувати аутоімунний процес. Отже, з огляду на всі ці характеристики, призначення Тиреоїдеа Композитум можна рекомендувати для поліпшення лімфодренажної, дезінтоксикаційної, гормонорегуляторної, трофічної та імунологічної функцій.

Ще однією проблемою в ендокринології є вроджений гіпотиреоз – найчастіше ендокринне порушення в новонароджених. Ефективна і своєчасна терапія цього захворювання дає можливість уникнути дефіциту тиреоїдних гормонів у період формування функцій мозку. Так, у дослідженні О.Л. Резнікової та співавт. (2006) вивчали ефективність Тиреоїдеа Композитум у лікуванні вродженого гіпотиреозу. Учасники контрольної групи отримували тільки базисну терапію, учасники основної – базисну терапію з додаванням Тиреоїдеа Композитум. Було продемонстровано, що додавання Тиреоїдеа Композитум до комплексу стандартної терапії вродженого гіпотиреозу сприяє швидкій компенсації основного захворювання, поліпшенню симптомів, нормалізації показників периферичної крові пацієнтів, а також нормалізації функції системи «аденогіпофіз–ЩЗ» у цієї категорії пацієнтів. Треба також зазначити, що хороша переносимість біорегуляційних препаратів, і, зокрема Тиреоїдеа Композитум, сприяє широкому їх застосуванню.

Проблеми сьогодення – пандемія COVID-19 і її наслідки, стрімкий темп життя, хронічний стрес, в якому перебували українці перед повномасштабним вторгненням і який багатократно помножився після нього, несприятливий екологічний чинники – усе це не лише обертається негативними психологічними наслідками, але й зумовлює збої в роботі ендокринної та імунної систем. Як наслідок, на глибшому рівні

ушкоджуються клітинні мембрани і внутрішньоклітинні утворення, порушується робота метаболічних ферментних систем клітин тощо. Відбувається зменшення чутливості органів і тканин до нейрогуморальних впливів, пригнічення імунологічних реакцій, блокування ферментних, цитокінових і гормональних впливів. Найуніверсальнішим біорегуляційним препаратом, який показаний за подібних станів і впливає практично на всі органи та тканини, є Тиреоїдеа Композитум (Фролов В.М., 2007). Препарат має взаємодоповнювальні регуляторні, дренажні, імунорегуляторні, енерготропні і протизапальні властивості.

Так, **регуляторна дія** Тиреоїдеа Композитум щодо балансу нейро-імунно-ендокринної вісі відбувається завдяки потенційованим суїс-органним компонентам центральної і системної дії – препарат регулює нормальне диференціювання клітин, що розвиваються, та оптимізує метаболізм у зрілих клітинах органів, які відповідають за **нейро-імунно-ендокринну регуляцію** організму завдяки таким компонентам, як *Thyreoides suis D8, Thyms suis D10, Corpus pineale suis D8, Medulla ossis suis D10, Hepar suis D10, Funiculus umbilicalis suis D10*.

**Дезінтоксикаційна дія** забезпечується завдяки компоненту *Sulfur D10*, який відновлює сульфгідрильну групу білкових молекул, сприяючи усуненню вогнищ інтоксикації, унаслідок чого тканини стають більш гідрофільними, і це сприяє загальній детоксикації під час гострих і хронічних захворювань. Компонент *Galium aparine D4*

активує видалення токсинів як із клітини, так і з матриксу, запобігає змінам структури проміжної тканини, що зумовлюють акумуляцію в ній токсинів; крім цього сприяє біологічно правильному усуненню процесів, спричинених переважною терапією гострих захворювань.

**Імунорегуляторна дія** опосередкована такими компонентами, як *Natrium oxalaceticum D8* (сприяє підвищенню фагоцитарної активності моноцитів), *Splen suis D10* і *Thymus suis D10* (впливають на імунні механізми і запускають реакцію «антиген–антитіло»).

**Протизапальна дія** відбувається завдяки *Colchicum D4* шляхом впливу на окремі слизові (шлунок і тонкий кишечник) та серозні (плевра, очеревина) оболонки, фіброзні тканини тощо; *Spongia D8* – діє опосередковано через дихальні шляхи та залозисті тканини, і нарешті *Pulsatilla D8* – компоненту системної протизапальної дії (Зубкова С.Т. та співавт., 2003)

Таким чином, Тиреоїдеа Композитум може бути доданий в алгоритм лікування будь-яких хронічних захворювань як засіб відновлення балансу нейро-імунно-ендокринної регуляції – основного механізму, який є визначальним щодо стану організму в цілому, а імунорегуляторна і протизапальна дія біорегуляційних препаратів, і Тиреоїдеа Композитум зокрема, сприяє зменшенню ступеня аутоімунного процесу і регресу зоба при гіпертрофічній формі, клінічній ремісії АІТ. Після комплексної терапії – 1-го чи 2-3-го курсів лікування – поряд зі зменшенням розмірів ЩЗ спостерігають і зниження титру антитиреоїдних антитіл (антитіла до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази), зниження чи нормалізацію рівня тиреотропного гормону у крові. Препарат чудово компонується з базовою терапією захворювання, має доведений профіль безпеки, хорошу переносимість і доведений ефективність.

Підготувала **Анна Пантازی**



## ТИРЕОІДЕА КОМПЗИТУМ (THYREOIDEA COMPOSITUM)

Розчин для ін'єкцій

**Дія:**

- Дезінтоксикаційна
- Лімфодренажна
- Імунорегуляторна
- Протизапальна

**Показання:**

- У комплексному лікуванні дисфункції щитовидної залози
- Для нормалізації функцій ендокринних залоз, а також функцій сполучених тканин, особливо при передракових станах, гіпернефрозах, прогресуючій м'язовій дистрофії, мікседемах, фібропластичній індурації статевого члена, ожирінні, бронхіальній астмі, склеродермії, остеохондрозі та артрозі, спайковій хворобі

# Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів<sup>1</sup>
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс

# Айгліп<sup>®</sup>

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну<sup>2</sup>
- Мінімальний ризик гіпоглікемій<sup>3</sup>
- Протективний вплив на функцію β-клітин<sup>4</sup>



## МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ<sup>®</sup>

**Склад.** Діючі речовини: вільдагліптин, метформіну гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимально переносимих дозах, або пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (Наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032), **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛЛС», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП<sup>®</sup>

**Склад:** діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противопоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки. Айгліп не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772.). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A., Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008;10:1047–1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.  
Тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86  
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



# Роль інгібіторів дипептидилпептидази-4 у комплексній терапії пацієнтів із цукровим діабетом

На початку вересня у Львові відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога» з онлайн-трансляцією по всій країні. У заході взяли участь не лише ендокринологи, а й фахівці суміжних спеціальностей, оскільки ендокринні захворювання – це найчастіша патологія, з якою доводиться стикатися сімейним лікарям і терапевтам. У рамках засідання було розглянуто актуальні питання консервативного та хірургічного лікування різних ендокринних захворювань, а також тактику ведення ендокринологічних пацієнтів із супутньою патологією. Особливу увагу було приділено цукровому діабету (ЦД) 2 типу і менеджменту цих пацієнтів.

Керівниця відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова представила доповідь щодо використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) та їхньої ролі в терапії пацієнтів із ЦД.

**Ключові слова:** ендокринні захворювання, цукровий діабет, цукрознижувальна терапія, інгібітори дипептидилпептидази-4, метформін, вілдагліптин.

іДПП-4 – це клас цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) із великою доказовою базою. Їх унесено до всіх рекомендацій із терапії хворих на ЦД 2 типу, а також до гайдлайнів із лікування пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН).

іДПП-4 можна використовувати як на старті лікування у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном, так і з метою інтенсифікації лікування в поєднанні з інсуліном. іДПП-4 відіграють важливу роль у терапії осіб літнього віку або пацієнтів із ХНН, коли доводиться відмовитися від прийому метформіну. Понад 150 клінічних досліджень у період із 2000 по 2022 рік довели високу ефективність і безпеку цієї групи препаратів.

Згідно з рекомендаціями ADA 2023 іДПП-4 більшою мірою мають перевагу щодо контролю глікемії, впливу на масу тіла і зниження гіпоглікемічних ризиків, проте включені і в розділ, де традиційно йдеться про зниження атеросклеротичних і кардіоваскулярних ризиків, а також ХНН як ЦЗП третьої лінії.

#### Властивості іДПП-4:

- помірна цукрознижувальна активність;
- відсутність ризиків гіпоглікемії через інсулінозалежний вплив на активність підшлункової залози;
- нейтральний вплив на масу тіла, що дуже важливо в пацієнтів, які потребують інтенсифікації терапії. Це дає можливість уникнути використання інсуліну, призначаючи іДПП-4 третім ЦЗП;
- нейтральні щодо значущих серцево-судинних подій;
- нейтральні щодо серцево-судинної недостатності, за винятком саксагліптину, який не призначають у цій групі пацієнтів;
- нейтральні ренальні ефекти, що дає можливість не корегувати дозу в пацієнтів із нирковою недостатністю (за винятком зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв – корегування дози 50 мг/добу);
- перевага – пероральний прийом.

#### Механізм дії іДПП-4

У відповідь на прийом їжі в шлунково-кишковому тракті виробляються інкретини: глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГІП), які стимулюють вироблення інсуліну і пригнічують синтез глюкагону. Фермент ДПП-4, своєю чергою, швидко руйнує ці інкретини. У пацієнтів із ЦД вироблення ГПП-1 не завжди адекватне і достатнє, тому, якщо заблокувати ДПП-4, можна збільшити тривалість циркуляції ГПП-1 і забезпечити гіпоглікемічний ефект. Таким чином працюють усі іДПП-4, у тому числі і вілдагліптин (препарат Айгліп® від української компанії «Фармак»).

#### Важливі ефекти ендогенного ГПП-1:

- підвищення секреції інсуліну;
- зниження секреції глюкагону;
- зниження продуктування глюкози печінкою;
- гепатопротекторна дія;
- підвищення утилізації глюкози і кровообігу в дрібних судинах м'язів;
- зниження ризику інсульту та зменшення апетиту;
- підвищення синтезу кісткової тканини і зниження резорбції клітин;
- підвищення ліпогенезу, адипогенезу і засвоєння глюкози;
- посилення відчуття смаку;
- зниження спустошення шлунка, секреції шлункового соку і скорочення стінок шлунка;
- підвищення захисту легень.

Отже, є два терапевтичних напрями, що дають можливість посилити ефекти ГПП-1. Перший – це застосування ін'єкційних інкретиноміметиків, здатних імітувати ефекти ендогенного ГПП-1 і значуще збільшувати їх уміст. Другий – застосування іДПП-4, які незначно збільшують рівень і тривалість дії власних інкретинів за рахунок блокування ферменту ДПП-4. Ефект на тлі застосування іДПП-4 не настільки виражений, але триваліший.

#### Можливості застосування іДПП-4

іДПП-4 можна застосовувати на старті як монотерапії. Найбільш виражене зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і постпрандіальної глюкози (ППГ) серед усіх препаратів у групі іДПП-4 демонструє вілдагліптин, що було доведено численними дослідженнями і метааналізами.

Застосування на старті в поєднанні з метформіном вілдагліптин підвищує рівень ГПП-1 у 2-4 рази шляхом інгібування ДПП-4, а метформін, імовірно, за рахунок підвищення секреції ГПП-1 без впливу на ДПП-4. У комбінації ці препарати працюють значно ефективніше, а фіксовані комбінації в одній таблетці (Айглімет®) підвищують прихильність до лікування. І саме комбінований препарат у клінічній практиці призначають найчастіше. Оскільки, згідно з результатами дослідження VERIFY, у пацієнтів, які отримували як стартову терапію комбінований препарат метформіну і вілдагліптину (Айглімет®), спостерігали повільніше зниження глікемічного контролю порівняно з хворими, які отримували монотерапію метформіном і/або підключили вілдагліптин на пізніших етапах. І така комбінація рідше потребує додавання інших ЦЗП у схему лікування.

Раннє призначення при інтенсифікації комбінованої терапії метформіном забезпечує зниження ризику втрати контролю рівня HbA<sub>1c</sub> і вдвічі підвищує ймовірність успіху терапії незалежно від маси тіла, віку, статі та функції нирок. Дає можливість відстрочити інтенсифікацію терапії на 2 роки. Однак важливо правильно відбирати пацієнтів для такої терапії. Максимальний ефект спостерігають у перші 2 роки після дебюту захворювання в пацієнтів із незначним підвищенням рівня HbA<sub>1c</sub>. У разі більш просунутої стадії захворювання результативність лікування буде низькою.

іДПП-4 рекомендують пацієнтам із хронічним захворюванням нирок будь-якого ступеня. Якщо ШКФ >30 мл/хв, немає необхідності в корекції дози. За ШКФ <30 мл/хв метформін потрібно відмінити, а дозу вілдагліптину скорегувати. У документі KDIGO 2022-2023 іДПП-4 також рекомендовані як ЦЗП. Першою лінією терапії залишаються метформін + інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), але за умов збереження декомпенсації додатково призначають іДПП-4.

іДПП-4 призначають літнім пацієнтам. Терапія ЦД у пацієнтів літнього віку має свої особливості та обмеження:

- метформін призначають без обмежень, крім зниження ШКФ до <30 мл/хв, коли препарат треба відмінити;
- препарати сульфонілсечовини (ПСС) потрібно призначати з обережністю через підвищений ризик гіпоглікемії. У пацієнтів старшого віку терапія стартує з дози, що на половину менша ніж така в молодих пацієнтів, а збільшення дози проводять більш плавно і поступово. Глібенкламід не рекомендований особам віком старше 60 років;
- іНЗКТГ-2 використовують з обережністю. Не можна призначати разом із діуретиками через ризики розвитку гіповолемії та ортостатичної гіпотонії;



Л.К. Соколова

• тіазоліндіони не показані, оскільки існують дані про те, що вони можуть потенціювати розвиток серцево-судинної недостатності та сприяти прогресуванню остеопорозу;

• іДПП-4 мають переваги в терапії літніх пацієнтів за рахунок помірного гіпоглікемічного ефекту і відсутності ризику гіпоглікемії, а також завдяки можливості застосування на будь-якій стадії ХНН, яку спостерігають у 99% пацієнтів літнього віку.

#### Цукрознижувальна терапія в пацієнтів із COVID-19

COVID-19 може призводити до погіршення вуглеводного обміну в пацієнтів із групи ризику. іДПП-4 мають перевагу, оскільки можуть призначатися за будь-якого ступеня тяжкості захворювання, навіть пацієнтам у відділенні інтенсивної терапії, на відміну від інших ЦЗП, які мають деякі обмеження. Це пояснюється тим, що ДПП-4 міститься в усіх органах, які є мішенню для COVID-19.

У дихальних шляхах ДПП-4 представлена в імунітах, ендотеліальних клітинах, мезотеліоцитах плеври і пневмоцитах 1 і 2 типу. Експресія ДПП-4 збільшується в пневмоцитах курців і пацієнтів із захворюваннями легень, у тому числі з хронічними обструктивними захворюваннями легень, а також у жировій тканині при ожирінні. Можливо, з цієї причини пацієнти з ожирінням хворіють на COVID-19 набагато тяжче, ніж пацієнти із ЦД.

#### Характеристика представника іДПП-4 – вілдагліптину

Вілдагліптин (Айгліп®) – препарат із доведеною клінічною ефективністю і безпекою в широкомасштабній програмі рандомізованих клінічних досліджень, а саме:

- на старті монотерапії знижує рівень HbA<sub>1c</sub> на 1% без збільшення маси тіла;
- на старті терапії в комбінації з метформіном знижує рівень HbA<sub>1c</sub> на 1,8%;
- у разі інтенсифікації терапії метформіном знижує рівень HbA<sub>1c</sub> на 1%. Цю ефективність прирівнюють до такої ПСС, але без розвитку гіпоглікемії і набору маси тіла;
- у терапії пацієнтів літнього віку знижує рівень HbA<sub>1c</sub> на 1% без ризику гіпоглікемії та набору маси тіла;
- може використовуватися в пацієнтів із ХНН на будь-якій стадії;
- у разі інтенсифікації терапії за допомогою ПСС вілдагліптин знижує рівень HbA<sub>1c</sub> на 1%;
- у разі інтенсифікації терапії інсуліном полегшує компенсацію ЦД, знижує ризики гіпоглікемії і дозу інсуліну;
- раннє призначення комбінованої терапії метформіну з вілдагліптином має перевагу перед монотерапією метформіном завдяки тривалому утриманню контролю.

Постачальником і виробником препаратів Айгліп® (вілдагліптин) комбінованого препарату Айглімет® (вілдагліптин + метформін) на українському фармацевтичному ринку є вітчизняна фармацевтична компанія «Фармак» – лідер виробництва лікарських засобів в Україні та провідний експортер національної продукції на ринки 50 країн світу. Висока якість і постійні інновації дають компанії можливість зберігати першість упродовж більш як 12 років, забезпечуючи пацієнтів якісними і доступними лікарськими препаратами.

Підготувала Ірина Чумак

# Діаформін® SR



## Контролюй діабет ВЧАСНО!

- Рекомендований для застосування в предіабеті<sup>1</sup>
- Доведена біоеквівалентність<sup>3</sup>
- Кращі переносимість<sup>4</sup> та комплаєнс<sup>2</sup>
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500 мг і 1000 мг — БЕЗ ДОПЛАТИ<sup>5</sup>



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR). Склад: діюча речовина: metformin; Лікарська форма: Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бигуаніди. Код АТХ A10B A02. Показання. Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та з ППГ\* та/або ППН\*, та/або підвищеним рівнем HbA1c, які мають: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб Діаформін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформи́ну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу; діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин: декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок, печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Особливості застосування: Комбінації, які не рекомендується застосовувати: Алкоголь, йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. (повну інформацію див. розділи «Особливості застосування») Спосіб застосування та дози. Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результату вимірювань рівня глюкози у крові. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR. 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню кратності прийому рекомендованої добової дози. 3. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Метформін, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Бісморфад® XR500 мг та 1000 мг («Merk Serono Ltd», Велика Британія), заучасто здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийомі натщесерце. 4. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets — results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin.—2004.—20.—565-72. 5. Наказ - 21 серпня 2023 року №1495

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/18679/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. № 987). Р.П. № UA/18679/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. № 721).

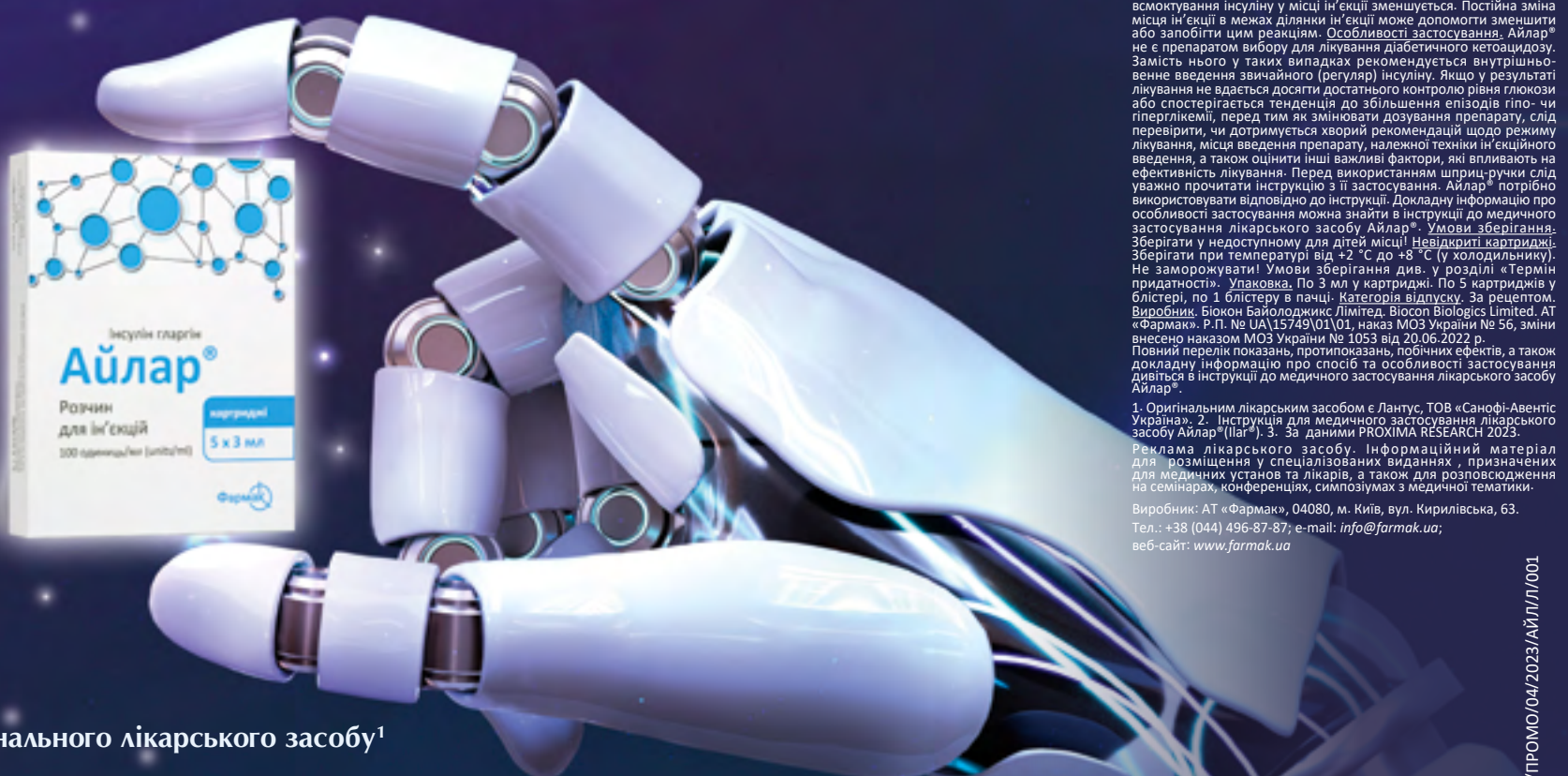
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38(044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/05/2023/ДІАФОРМІН

# АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу<sup>1</sup>
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років<sup>2</sup>
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України<sup>3</sup>



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®).

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Застосування у період вагітності та годування груддю. Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. Діти. Застосовується дітям віком від 2 років. Побічні реакції. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини — ліпідострофія та амілоїдоз шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. Особливості застосування. Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетозацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприць-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! Невідкриті картриджі: зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику). Не заморозжувати! Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності». Упаковка. По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Біоком Біолоджи Лімітед, Biocom Biologics Limited, АТ «Фармак». Р.П. № UA/15749/01/01, наказ МОЗ України № 56, зміни внесені наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальним лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/04/2023/АЙЛАР

# Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті

## Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023



«Стандарти надання допомоги при цукровому діабеті» Американської діабетичної асоціації (АДА) містять поточні практичні клінічні рекомендації, спрямовані на те, щоб визначити складові медичної допомоги особам із цукровим діабетом (ЦД), загальні цілі лікування та інструменти для оцінки якості допомоги. Члени практичного комітету АДА та мультидисциплінарний експертний комітет відповідають за щорічне оновлення стандартів допомоги (чи за потреби – частіше). Для ознайомлення з детальним описом стандартів, положень та звітів АДА, а також класифікації рівнів доказів практичних клінічних рекомендацій АДА і повним переліком членів професійного практичного комітету, будь ласка, перейдіть до Вступу чи Методології. Читачі, які бажають прокоментувати стандарти допомоги, можуть це зробити за посиланням [professional.diabetes.org/SOC](http://professional.diabetes.org/SOC).

### Фармакотерапія дорослих із ЦД 1 типу

#### Рекомендації

- Більшість осіб із ЦД 1 типу мають отримувати декілька ін'єкцій прандіального (короткої дії, болусного) та базального інсуліну чи безперервне підшкірне введення інсуліну. **A**
- З метою зменшення ризику виникнення гіпоглікемії в більшості пацієнтів із ЦД 1 типу треба застосовувати аналоги інсуліну швидкої дії. **A**
- Осіб із ЦД 1 типу потрібно навчати корекції дози інсуліну залежно від прийому вуглеводів, жирів і білків і перед можливою фізичною активністю. **B**

#### Відносні підходи до доставки інсуліну пацієнтам із ЦД 1 типу<sup>1</sup>

Схема застосування ін'єкційного інсуліну	Гнучкість	Нижчий ризик гіпоглікемії	Вища ціна
БЦІІ з АІТД + АІКД чи АІУД	+++	+++	+++
Менш бажані альтернативні схеми застосування інсуліну			
БЦІІ з НПХ + АІКД чи АІУД	++	++	++
БЦІІ з НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний)	++	+	+
2 ін'єкції на добу НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний) чи застосування комбінованих інсулінів	+	+	+
Схеми з безперервним введенням інсуліну			
Гібридна система замкнутого циклу	+++++	+++++	+++++
Інсулінова помпа з пороговими рівнями / припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози	++++	++++	++++
Інсулінова помпа без автоматичного режиму	+++	+++	++++

Рис. 1. Вибір схем введення інсуліну в осіб із ЦД 1 типу.

Безперервний моніторинг рівня глюкози поліпшує результати як за ін'єкційного введення інсуліну, так і в разі його тривалої інфузії та є кращим методом за визначення рівня глюкози в крові. У США як прандіальний інсулін можуть застосовуватися інгаляційні форми.

**Примітки.** <sup>1</sup> – кількість знаків плюс (+) відображає відносний зв'язок режиму з вищою гнучкістю, нижчим ризиком виникнення гіпоглікемії та вищою вартістю; АІТД – аналоги інсуліну тривалої дії; БЦІІ – багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну; АІКД – аналоги інсуліну короткої дії; АІУД – аналоги інсуліну ультракороткої дії. Взятو з Holt та співавт. [5].

У 2021 р. АДА / Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) випущено консенсусні положення щодо ведення ЦД 1 типу в дорослих. Ці положення підсумовують різні режими інсулінотерапії та стратегії моніторингу глікемії в осіб із ЦД 1 типу (рис. 1, табл. 1) [5].

Консенсусні положення АДА/EASD 2021 р. з ведення дорослих з ЦД 1 типу пропонують спрощений огляд показань до замісної терапії β-клітин в осіб із ЦД 1 типу (рис. 2) [5].

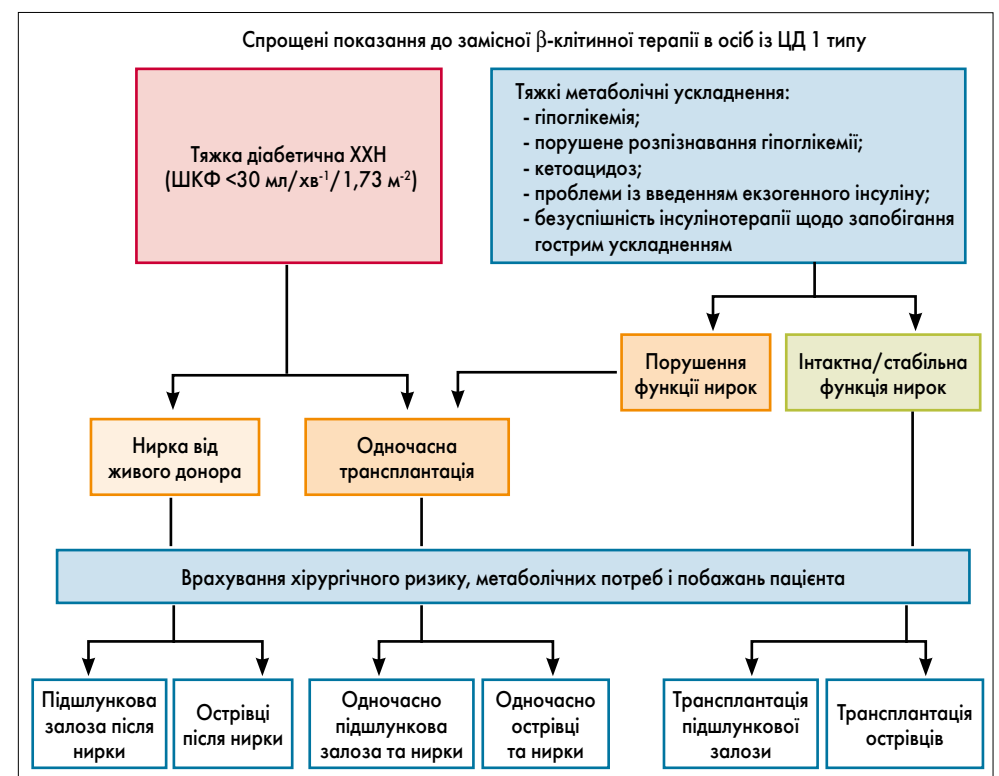


Рис. 2. Спрощені показання до замісної β-клітинної терапії в осіб із ЦД 1 типу.

Двома головними видами замісної β-клітинної терапії є трансплантація підшлункової залози чи трансплантація острівцевих клітин. β-клітинна терапія може проводитися одночасно із трансплантацією нирок, якщо особа має термінальну форму ниркової недостатності. Ця терапія може здійснюватися після трансплантації нирки або одночасно з нею. Якщо прийнято будь-яке рішення щодо трансплантації, потрібно враховувати ризик оперативного втручання, метаболічні потреби, а також побажання пацієнта з діабетом.

**Примітка.** ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. Взято з Holt та співавт. [5].

Таблиця 1. Приклади схем підшкірного введення інсуліну

Схема	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Схеми, найбільш схожі з нормальною секрецією інсуліну				
Використання інсулінових помп (гібридна терапія замкнутого циклу, з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози, відкрита система з БМРГ, відкрита система з МРГК)	Базальна доставка АІУД чи АІКД. Загалом 40-60% від ЗДДІ. Корекція залежно від часу прийому їжі: АІУД чи АІКД болюсно залежно від ІВС і/або ФЧІ та цільових рівнів глюкози, із введенням інсуліну за ~15 хв до їди	Дозу базального інсуліну можна регулювати залежно від чутливості до інсуліну з урахуванням часу доби, перед фізичними навантаженнями та в разі захворювань. Гнучкість у часі прийому їжі та її вмісту. Помпа дає змогу ввести більшу кількість інсуліну. Можливість інтеграції з БМРГ для мінімізації ризику гіпоглікемії чи гібридною замкнутою системою. Вищий ТІР% та нижчий ТВР% з: гібридною схемою замкнутого циклу; з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози; відкрита система з БМРГ; відкрита система з МРГК	Найдорожчий режим. Необхідність постійного носіння одного чи більше девайсів. Ризик швидкого розвитку кетозу чи ДКА в разі припинення надходження інсуліну. Потенційні реакції на адгезиву чи виникнення місцевої інфекції. Найскладніший технічний підхід (є важкою для людей із низьким рівнем освіти)	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, змініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. Базальні дози: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) регулюйте дози АІУД/АІРД
БЦІІ: АІТД + гнучкі дози АІУД чи АІРД під час їди	АІТД 1 раз на добу (інсулін детемір чи інсулін гларгін можуть потребувати дворазового введення); загалом 50% від ЗДДІ. Прийом їжі та корекція: АІУД чи АІРД залежно від ІВС і/або ФЧІ і цільових значень глюкози	Усі компоненти можна вводити за допомогою ручок. Гнучкість у часі прийому та складі їжі. Застосування аналогів інсуліну супроводжується меншою кількістю гіпоглікемії, ніж прийом людських інсулінів	Принаймні 4 ін'єкції на добу. Найдорожчі інсуліни. Найменше збільшення дози інсуліну на 1 Од (0,5 Од в окремих ручках). Застосування АІТД може не перекривати феномен «ранкової зорі» (підвищення рівня глюкози в ранковій годині) так само ефективно, як застосування інсулінових помп	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, замініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. АІТД: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) або ін'єкції АІУД чи АІРД
Менш гнучкі схеми БЦІІ				
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та АІКД	Перед сніданком: АІКД ~20% ЗДДІ. Перед обідом: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н ~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Кожен прийом їжі покривається АІКД. Н дешевше за АІТД	Коротша тривалість дії. АІКД може призвести до базального дефіциту протягом дня; може знадобитися ін'єкція Н двічі на добу. У разі застосування Н ризик нічної гіпоглікемії є вищим. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів	АІКД перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. АІКД перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. АІКД перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від рівня глюкози натще чи МРГК вночі
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та Р	Перед сніданком: Р ~20% ЗДДІ. Перед обідом: Р ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: Р ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н ~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Р можна дозувати та коректувати залежно від ІВС. Кожен прийом їжі покривається Р. Найдешевші інсуліни	У разі використання Н вищий ризик нічної гіпоглікемії. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Р перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. Р перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від глюкози натще чи МРГК вночі

Продовження на стор. 16.

# Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті

Продовження. Початок на стор. 15.

Схема	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Режими з меншою кількістю щоденних ін'єкцій				
Три ін'єкції на добу: Н + Р чи Н + АІКД	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед обідом: ~15% Р чи АІКД. Перед сном: 30% Н	Ранкові інсуліни можна змішувати в одному шприці. Може підходити особам, які не можуть здійснити ін'єкцію в середині дня. Ранковий Н певною мірою покриває обід. Такі самі переваги АІКД над Р. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші за аналоги БЦЦІ	При використанні Н вищий ризик нічної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед вечерею: залежно від МРГК під час сну. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи під час сну. Вечірній Н: залежно від МРГК натще
Дві ін'єкції комбінованих інсулінів на добу	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед вечерею: ~30% Р + ~15% Р або АІКД	Найменша кількість ін'єкцій в осіб із сильною прихильністю до цього режиму. Інсуліни можна змішувати в одному шприці. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші (Н + АІКД) за аналоги. Усуває потребу у введенні доз протягом дня	Застосування Н супроводжується ризиком гіпоглікемії в другій половині дня чи серед ночі. Фіксований час і кількість їжі. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Важко досягнути цільових значень рівня глюкози крові без епізодів гіпоглікемії	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку або перед обідом. Вечірній Р: залежно від МРГК перед сном. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від МРГК натще

**Примітки.** МРГК – моніторинг рівня глюкози крові; БМРГ – безперервний моніторинг рівня глюкози; ІВС – інсуліно-вуглеводне співвідношення; ФЧІ – фактор чутливості до інсуліну; АІПД – аналоги інсуліну тривалої дії; Н – НПХ інсулін; Р – короткодіючий (регулярний) інсулін; ЗДДІ – загальна добова доза інсуліну; ТІР (time in range) – час перебування значень глікемії в межах цільового діапазону; ТВР (time below range) – час нижче цільового діапазону; ДКА – діабетичний кетоацидоз. Взято з Holt та співавт. [5].

## Фармакотерапія дорослих із ЦД 2 типу

### Рекомендації

- При проведенні глюкозознижувальної терапії (ГЗТ) в осіб із ЦД 2 типу треба дотримуватися здорового способу життя, займатися самоосвітою та підтримувати обізнаність щодо ЦД, уникати клінічної інертності та враховувати соціальні складові здоров'я. Фармакологічна терапія має враховувати індивідуальні фактори лікування, у тому числі супутні захворювання та терапевтичні цілі. **A**
- У дорослих із ЦД 2 типу і високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевою недостатністю і/або хронічною хворобою нирок (ХХН) схема лікування має передбачати використання засобів, спрямованих на зменшення кардіоренального ризику (рис. 3, табл. 2). **A**
- Необхідно враховувати фармакологічні підходи, які забезпечують адекватну ефективність, а також досягнення та підтримання цілей лікування, наприклад застосування метформіну чи інших засобів, у тому числі – комбінованої терапії (рис. 3, табл. 2). **A**
- Важливим компонентом ГЗТ в осіб із ЦД 2 типу є контроль ваги. Глюкозознижувальний режим має враховувати підходи, спрямовані на контроль ваги (рис. 3, табл. 2). **A**
- Після початку інсулінотерапії потрібно продовжувати прийом метформіну (окрім випадків наявності протипоказань до його застосування чи непереносимості), з огляду на його позитивні глікемічні і метаболічні ефекти. **A**
- У деяких осіб потрібно розглянути ранній початок комбінованої терапії. **A**
- Раннє застосування інсуліну треба розглянути за наявності ознак, що вказують на триваючий катаболізм (втрату ваги), за наявності симптомів гіперглікемії чи високих рівнів глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c} > 10\%$  [86 ммоль/моль]) або глюкози крові ( $\geq 300$  мг/дл [16,7 ммоль/л]). **E**

- На вибір фармакологічного засобу має впливати особистісно-орієнтований підхід. Враховуйте вплив на супутні захворювання серцево-судинної системи та нирок, ризик гіпоглікемії, вплив на вагу, ціну та доступність, ризик побічних проявів, а також уподобання пацієнтів (рис. 3, табл. 2). **E**
- Серед осіб із ЦД 2 типу, які мають серцево-судинні захворювання, високий кардіоваскулярний ризик, встановлене захворювання нирок чи серцеву недостатність, застосування інгібіторів натрійзалежного контранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) і/або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) (застосування яких має позитивні ефекти щодо виникнення серцево-судинних захворювань, рекомендовано як частина ГЗТ та комплексного зменшення серцево-судинного ризику, незалежно від рівня  $HbA_{1c}$  та з урахуванням пацієнтоорієнтованих чинників (рис. 3) (див. Розділ 10 АДА «Кардіоваскулярні захворювання та вплив на чинники ризику» для детальної інформації щодо рекомендації зі зменшення кардіоваскулярного ризику). **A**
- У дорослих із ЦД 2 типу перевагу потрібно віддавати арГПП-1, а не інсулінам. **A**
- У разі застосування інсуліну рекомендовано комбіновану терапію з використанням арГПП-1, яка є ефективнішою, діє триваліше, краще впливає на вагу та зменшує ризик гіпоглікемії. **A**
- В осіб, в яких не вдається досягти цілей лікування, не можна відкладати інтенсифікацію терапії. **A**
- Режим прийому ліків і прихильність до лікування потрібно оцінювати кожні 3-6 міс і корегувати залежно від специфічних чинників, які впливають на вибір терапії (табл. 2). **E**
- Клініцисти мають знати про можливе надмірне використання базальних інсулінів. Клінічні ознаки, які можуть вказати на надмірне їх використання, – це доза базального інсуліну приблизно 0,5 Од/кг/добу, високий рівень глюкози перед сном, уранці чи після їди, епізоди гіпоглікемії та висока варіабельність глікемії. За наявності ознак надлишкового використання базальних інсулінів терапію необхідно відкорегувати. **E**

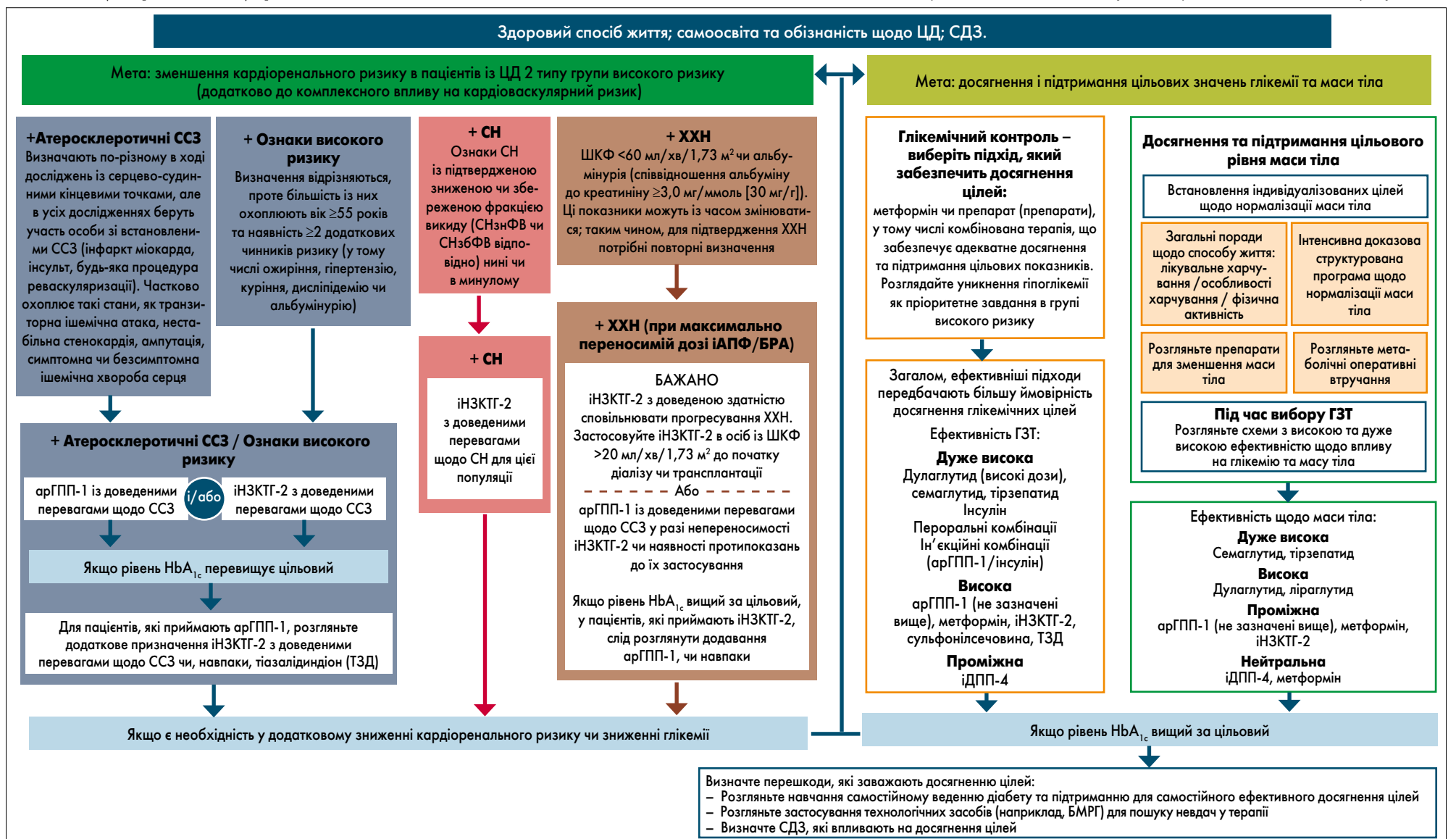


Рис. 3. ЦЗТ в осіб із ЦД 2 типу

**Примітки.** іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; іДПП4 – інгібітори дипептидилпептидази 4; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; СС3 – серцево-судинні захворювання; СН – серцева недостатність; ГСН – госпіталізація із серцевою недостатністю; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події; СНзНФВ – СН зі зниженою фракцією викиду; СНзБФВ – СН зі збереженою фракцією викиду; ІМ – інфаркт міокарда; СД3 – соціальні детермінанти здоров'я. Взято з Davies та співавт. [45].

Продовження на стор. 18.



# 100%

ВІДШКОДОВУЄТЬСЯ



Наказ Міністерства охорони здоров'я  
України 2023 року № 1495



## БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ ОРИГІНАЛЬНОМУ МЕТФОРМІНУ

ЦД - цукровий діабет \* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2023

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18616/01/01 від 16.03.2021.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
*Якість без компромісів!*

# Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті

Продовження. Початок на стор. 15.

Таблиця 2. Загальна характеристика цукрознижувальних препаратів

Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна ваги	Серцево-судинні ефекти		Ниркові ефекти		Оральний/підшкірний шлях уведення	Вартість	Клінічні міркування	
				Ефект на СНСП	СН	Прогресування ДХН	Дозування / розгляд застосування				
Метформін	Висока	Ні	Нейтральний (можливе незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Нейтральний	Протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Оральний	Низька	Часті шлунково-кишкові побічні прояви; для їх зменшення розгляньте можливість повільного титрування дози, застосування препаратів із повільним вивільненням та прийом разом із їжею. Може призводити до недостатності вітаміну В <sub>12</sub> ; треба регулярно перевіряти	
іНЗКТГ-2	Від помірної до високої	Ні	Втрата (помірна)	Переваги: канагліфлозин, емплагліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, емплагліфлозин, ертигліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, еспрагліфлозин	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Глюкозознижувальний ефект іНЗКТГ-2 зменшується в разі зниження ШКФ	Оральний	Висока	Ризик розвитку ДКА, рідко виникає при ЦД 2 типу: припинити прийом, оцінити стан, а за підозри – негайно починати лікування; припинити перед запланованим оперативним втручанням (наприклад, за 3-4 дні), при критичних станах чи тривалому голодуванні для зменшення можливих ризиків. Підвищення ризику грибкових інфекцій геніталій. Некротичний фасціїт промежини (гангрена Фурн'є): рідкісне ускладнення, за підозри – почати невідкладне лікування. Враховувати ступінь гідратації, артеріальний тиск; за потреби відкорегувати дозу ліків, які впливають на ступінь гідратації	
арГПП-1	Від високого до дуже високого	Ні	Втрата (від помірної до дуже високої)	Переваги: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно) Нейтральний: ексенатид 1 раз на тиждень, ліксисенатид	Нейтральний	Переваги щодо ниркових кінцевих точок при КВН за рахунок впливу на альбумінурію: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно)	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребують корекції дози дулаглутид, ліраглутид, семаглутид. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомили про тяжкі побічні прояви з боку травного каналу, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба проводити моніторинг функції нирок	Підшкірно; оральний (семаглутид)	Високий	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура	
ШП та арГПП-1	Дуже висока	Ні	Втрата (дуже висока)	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребує корекції дози. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомили про тяжкі побічні прояви з боку ШКТ, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба монітувати ниркові функції	Підшкірно	Висока	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура	
іДПП-4	Помірна	Ні	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний (потенційний ризик, саксагліптин)	Нейтральний	Потребують корекції дози залежно від функції нирок (сітагліптин, саксагліптин, алогліптин); можуть використовуватися при порушенні функції нирок. Лінагліптин не потребує корекції дози	Оральний	Висока	У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. Біль у суглобах. Бульозний пемфігоїд: за підозри припинити прийом	
ТЗД	Висока	Ні	Збільшення	Потенційні переваги: піоглітазон	Підвищений ризик	Нейтральний	Не потребує корекції дози. Не рекомендований у разі порушення функції нирок через можливість затримки рідини	Оральний	Низький	Застійна СН (піоглітазон, розиглітазон). Затримка рідини (набряки; СН). Переваги при НАСГ. Ризик переломів кісток. Набір ваги: розглянути менші дози для зменшення набору ваги та набряків	
Сульфонілсечовина (2-го покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Глібурид: загалом не рекомендований за наявності ХХН. Гліпізид і глімепірид: починайте поступово для уникнення гіпоглікемії	Оральний	Низький	Спеціальне попередження FDA про підвищення серцево-судинної смертності ґрунтувалося на дослідженнях старіших препаратів сульфонілсечовини (толбутамід); було показано, що застосування глімепіриду є безпечним для серцево-судинної системи. Застосовуйте обережно в осіб із ризиком розвитку гіпоглікемії	
Інсулін	Людський Аналогі	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	При зменшенні ШКФ необхідна доза інсуліну зменшується; титруйте до клінічної відповіді	Підшкірно; інгаляційний	Низький (підшкірно)	Реакції в місці ін'єкції. Вищий ризик гіпоглікемії при застосуванні людського інсуліну (НПХ чи комбінованих форм), ніж при застосуванні аналогів
	Аналогі	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Підшкірно	Високий		

**Примітки.** КВН – кардіоваскулярні наслідки; ДХН – діабетична хвороба нирок; ШП – шлунковий інгібіторний пептид; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події. Взято з Davies та співавт. [45].

У більшості осіб ЦД 2 типу прогресує, тому для підтримання цільового рівня глюкози часто необхідна комбінована терапія, а багатьом особам із ЦД 2 типу врешті-решт є необхідним призначенням інсуліну, причому вони від цього отримують користь (рис. 4).

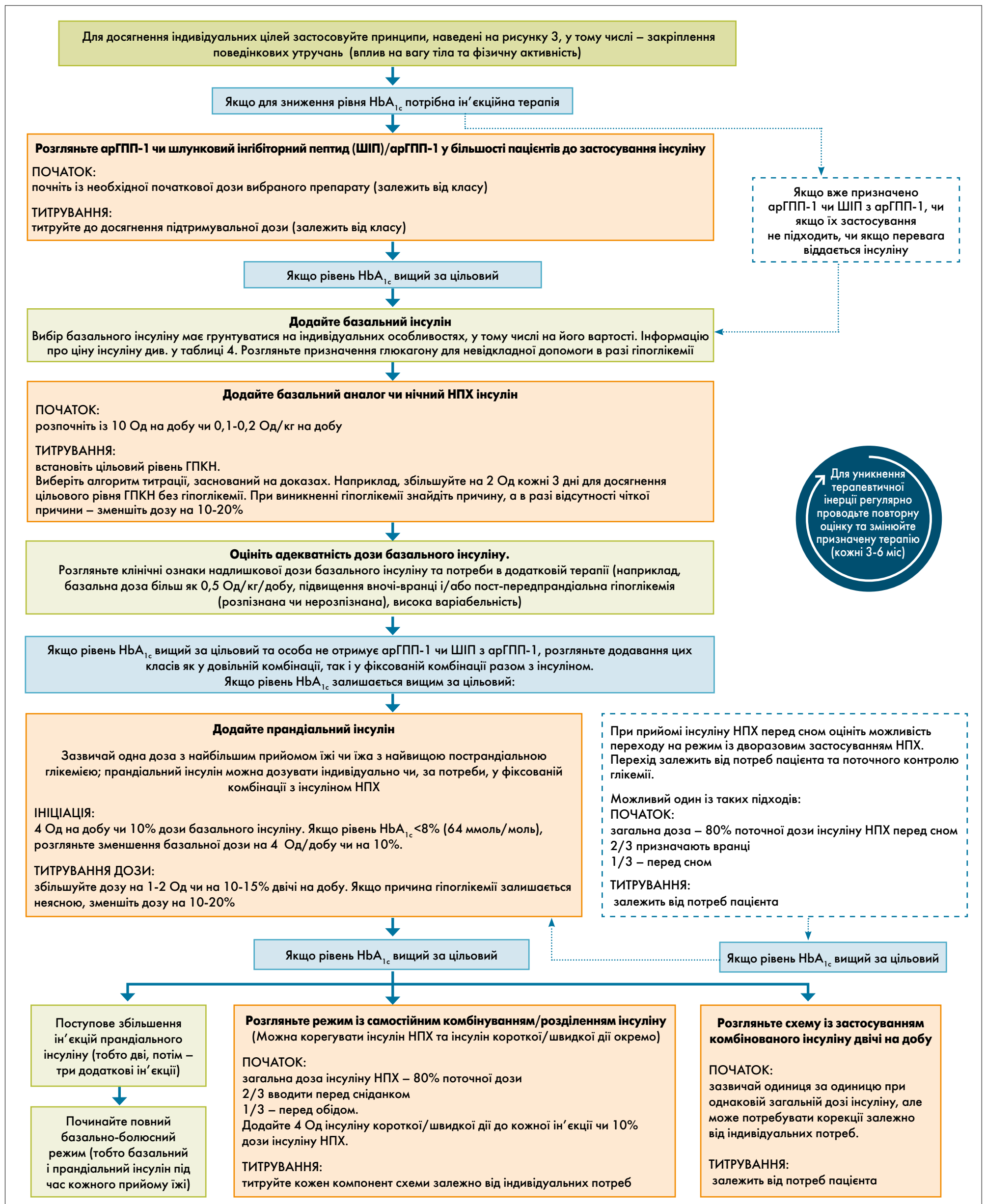


Рис. 4. Інтенсифікація ін'єкційної терапії в осіб із ЦД 2 типу

Примітки. ГПКН – рівень глюкози плазми крові натще; ППГ – пострапрандіальна глюкоза. Взято з Davies та співавт. [43].

Реферативний огляд Nuha A. El Sayed et. al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023.

Підготував Валерій Палько

Повну версію дивіться: [https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment)

Джардінс®  
(емпагліфлозин)

Сінджарді®  
(емпагліфлозин /  
метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

# СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО<sup>1-3</sup>

## ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%<sup>3†\*</sup>
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років<sup>4</sup>

## СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці<sup>2</sup>

Зображено уявного пацієнта

**ЗПА** — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

<sup>†</sup>Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі<sup>1,2</sup>.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, листопад 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, липень 2023 р.3. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 4. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November-2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням<sup>3</sup>.

‡Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

**Коротка інструкція\*** для препарату Джардінс®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІЗКТГ2). Код АТХ А10В К03. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. 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 гіпоглікемізуючими 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». Серцева недостатність ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.\*** **Дозування.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73 м становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **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, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Противопоказання.** 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. 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 або Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. **\*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.**

**Коротка інструкція\*** для препарату Сінджарді®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду, допоміжні речо-

вини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **\* Спосіб застосування та дози.\*** **Дози.** Дорослі з нормальною функцією нирок (рШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). 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. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Противопоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.\*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Хеллас Сингл Мембер С.А., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. **\* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.**

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

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV\_local\_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer  
Ingelheim**

# Подорож преміум-класу: застосування іНЗКТГ-2 в усьому спектрі кардіо-рено-метаболічного континууму

На початку вересня 2023 року у Львові відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога», в якому отримали можливість взяти участь не лише ендокринологи, а й лікарі суміжних спеціальностей. З огляду на стрімко зростаючу поширеність цукрового діабету (ЦД), а також асоційованих із ним серцево-судинних і ниркових захворювань, саме їх лікуванню і профілактиці було присвячено багато цікавих виступів. Зокрема, як показують останні дослідження, особливої уваги варті інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), які не лише забезпечують високий контроль глікемії, але й значно знижують ризики серцево-судинної смерті. Пропонуємо до уваги доповідь доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Олеси Павлівни Кіхтяк, в якій яскраво продемонстровано переваги емплагліфлозину в зниженні кардіоренальних ризиків у пацієнтів із ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, хвороби нирок, серцево-нирково-метаболічні стани, цукрознижувальні препарати, інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, емплагліфлозин, дослідження EMPA-REG OUTCOME, програма EMPOWER.

Для того щоб усвідомити важливість і необхідність раннього призначення терапії, потрібно звернутися до статистичних даних. Вони не дають підстав для оптимізму.

**Очікувана тривалість життя у пацієнтів із ЦД 2 типу знижується на 6 років, за наявності ЦД 2 типу та інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі – на 13 років, у разі поєднання ЦД 2 типу, ІМ та інсульту в анамнезі – на 15 років!**

Це жахливі цифри, і вони наголошують на необхідності проведення певних дій. Якщо розглядати взаємозв'язок ЦД з порушеннями інших органів і систем, то треба зазначити, що атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічна хвороба нирок (ХХН) і ЦД 2 типу мають спільні чинники ризику і патогенез метаболічних порушень. Спільні чинники ризику та ініційовані ними метаболічні порушення активують подібні патогенетичні механізми прогресування до ЦД 2 типу, атеросклеротичних ССЗ і ХХН, що збільшують ризик передчасної серцево-судинної смерті. Складових цього вадного кола безліч, зокрема: ендотеліальна дисфункція, мікро- і макроальбумінурія, ХХН, термінальна стадія ХХН.

**Згідно з міжнародними рекомендаціями з лікування ХХН, серцевої недостатності (СН) та ЦД 2 типу, препаратами першої лінії мають стати іНЗКТГ-2 завдяки їхнім перевагам в усьому спектрі серцево-нирково-метаболічних станів. Раннє і багатофакторне втручання – найкращий спосіб захисту шляхом зниження ризиків, пов'язаних із взаємодією серцево-нирково-метаболічних (cardiorenal-metabolic, CRM) станів (ХХН, СН, ЦД 2 типу). Раннє обстеження, діагностика і втручання можуть відстрочити наслідки CRM захворювань, у тому числі смерть через серцево-судинні патології.**

**Умови прогресування CRM-станів із часом:**

- наявність одного з CRM-станів у пацієнта;
- поява додаткових чинників ризику розвитку CRM-захворювань, що ускладнює перебіг патології;
- у пацієнта можуть прогресувати  $\geq 2$  CRM-стани;
- співіснування двох або всіх трьох CRM-захворювань одночасно, що асоціюється з підвищеною смертністю.

У разі поєднання всіх CRM-захворювань і розвитку асоційованих із ними ускладнень призначення іНЗКТГ-2, зокрема емплагліфлозину (Джардінс®), демонструє позитивний вплив на безліч інших механізмів окрім поліпшення гемодинаміки у спектрі серцево-судинних, ниркових і метаболічних захворювань.

**Можливі механізми дії емплагліфлозину (Джардінс®) на серцево-судинну систему, нирки та метаболізм:**

- протизапальний;
- протифіброзний;
- тубулопротекторний (нирки);

- захист ендотелію;
- зниження рівня глюкози в крові, жирової маси і маси тіла.

**Таким чином, іНЗКТГ-2 забезпечують захист завдяки зниженню ризиків розвитку CRM-станів у пацієнтів із ХХН, СН і ЦД 2 типу. Це було доведено в численних якісних дослідженнях із загальною кількістю учасників понад 80 тис осіб.**

Аби зробити висновки про користь раннього призначення іНЗКТГ-2 як базисної терапії, була проведена масштабна робота в широкій популяції з урахуванням безлічі чинників: інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), початок/прогресування альбумінурії, комбінована ниркова кінцева точка, комбінований мікросудинний результат, госпіталізація і смерть від усіх причин, гостра серцево-судинна недостатність, смерть від серцево-судинної патології, дані комбінованої три- та чотирикомпонентної серцево-судинної точки – 3P-MACE, 4P-MACE (де MACE – серцево-судинна смерть, або нефатальний ІМ, або нефатальний інсульт чи госпіталізація), дані Канзаського опитувальника для хворих на ардіоміопатію за шкалою загальної оцінки симптомів – KCCQ TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score), зміна рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і багато інших.

Наразі ініційована програма EMPOWER для дослідження серцево-метаболічних ефектів емплагліфлозину (Джардінс®), в якій взяли участь понад 250 тис пацієнтів. Деякі дослідження вже закінчені, деякі ще тривають. Мета цієї програми – підтвердження гіпотези, що емплагліфлозин генерує кінцеві точки СН/ХХН, яка була отримана в дослідженні EMPA-REG-OUTCOME (2015). Це дослідження: EMPEROR-Reduced (2020), EMPEROR-Preserved (2021), EMPULSE (2021), EMPA-KIDNEY (2022), EMPACT-MI (2023).

**Дія Джардінс® на 3P-MACE в дослідженні EMPA-REG OUTCOME**

3P-MACE визначають як час до появи нефатального ІМ, або нефатального інсульту, або серцево-судинної смерті. Емплагліфлозин (Джардінс®) загалом знижує ризики 3P-MACE на 14% порівняно з плацебо.

**Але якщо розглянути кожну з точок окремим, то вже через 2 міс застосування Джардінс® демонструє стійке зниження ризику серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу на 38%!**

Тоді як стандартна терапія забезпечує статистично значуще зниження ризиків лише через рік. Щодо ризику госпіталізації через СН, він знизився на 35% уже із 17-го дня прийому. Це насправді приголомшливі результати. Однак треба пам'ятати, що іНЗКТГ-2 не є альтернативою застосуванню статинів! Це лише прояв їхньої плейотропної дії.

**Емплагліфлозин – це перший препарат, який довів свою ефективність у пацієнтів із СН в усьому спектрі скорочувальної активності лівого шлуночка, і перший препарат в Україні, показаний пацієнтам із СН, незалежно від фракції викиду та наявності ЦД (рекомендації ESC).**

Емплагліфлозин (Джардінс®) – єдиний іНЗКТГ-2, рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності. Препарат рекомендований як перша лінія терапії в пацієнтів із ЦД і ССЗ.

**Хронічна хвороба нирок**

Скринінг на ХХН має бути індивідуальним, він особливо рекомендований особам із чинниками ризику: ЦД, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, вік старше 60 років, куріння, сімейний анамнез, ожиріння, ССЗ. Вимірювання артеріального тиску (АТ) і ШКФ дають можливість ефективно проводити скринінг і діагностику ХХН. У сукупності АТ, ШКФ та співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі дають змогу стратифікувати ризики та відстежувати прогресування захворювання. На сьогодні розроблено ще один калькулятор, який на підставі цих даних допомагає прогнозувати ризик розвитку ХХН під час первинного скринінгу. Крім цього він дає змогу розрахувати ризик необхідності гемодіалізу і трансплантації в майбутньому.

**У ході клінічного дослідження було показано, що препарат Джардінс® (емплагліфлозин) знижував ризик виникнення нефропатії або прогресуючого погіршення нефропатії.**

Встановлено, що в пацієнтів із вихідною мікроальбумінурією препарат Джардінс® (емплагліфлозин) суттєво частіше, проти плацебо, призводив до стійкої нормо- або мікроальбумінурії.

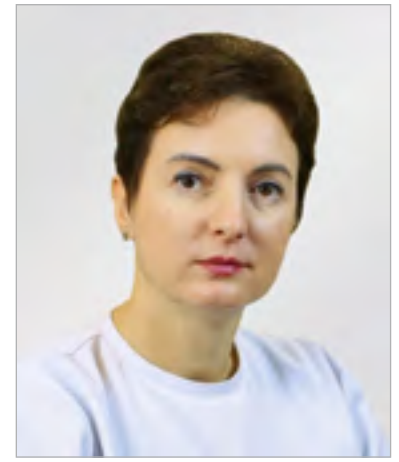
Емплагліфлозин також зменшує реабсорбцію натрію та збільшує його доставку до дистальних каналців. Крім усього іншого це може посилювати зворотний каналцево-клубочковий зв'язок і знижувати внутрішньоклубочковий тиск, знижуючи як перед-, так і постнавантаження на серце, а також симпатичну активність.

**Порівняльна ефективність іНЗКТГ-2 з іншими цукрознижувальними препаратами**

У клінічних протоколах іНЗКТГ-2 рекомендують для комплексної терапії пацієнтів із ЦД 2 типу, і вони демонструють переваги в усьому спектрі серцево-ниркових і метаболічних станів.

**Інгібітори іНЗКТГ-2:** глікемічний контроль (висока ефективність щодо зниження рівня глюкози); мінімізація набору ваги; зниження ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ, СН та ХХН.

**АР ГПП-1:** ті самі ефекти, які демонструють іНЗКТГ-2, крім зниження ризиків розвитку СН.



О.П. Кіхтяк

**Інгібітори ДПП-4:** лише контроль глікемії. Кожна з цих груп препаратів має додаткові властивості, але щодо зниження ризиків CRM-станів іНЗКТГ-2 мають значні переваги і мають використовуватися для зниження ризику смертності та підвищення якості життя.

**Метаболічні ефекти Джардінс® (емплагліфлозин)**

Знижує глікемію лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, ефект не залежить ні від продукції інсуліну, ні від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований тільки рШКФ; цей ефект допомагає уникати розвитку гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету.

Препарат є одним із найбільш довговічних серед пероральних цукрознижувальних засобів і дає можливість протягом 6-8 років утримувати досягнуті значення рівня HbA<sub>1c</sub>, відстрочуючи ініціацію інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Можливе поєднання емплагліфлозину з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижувальними препаратами; при поєднанні з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном останні потребують корекції дози в бік її зменшення.

Втрата до 2-3 кг ваги на тлі прийому емплагліфлозину є очікуваним явищем, яке здатне модифікувати показники АТ та резистентність до інсуліну. Однак зниження маси тіла – це лише плейотропний ефект, і препарат не може бути використаний для зниження ваги.

Корекція рівня сечової кислоти, чому сприяє застосування емплагліфлозину, призводить як до зменшення появи перших нападів подагри, так і до відтермінування призначення протиподагричних препаратів.

Прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику розвитку сечокам'яної хвороби приблизно на 40%.

Препарат здатний знижувати ступінь стеатозу і фіброзу печінки в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Також виявлено сприятливий вплив емплагліфлозину на когнітивні порушення та здатність знижувати ризик деменції; стимулювати еритропоез; знижувати ризик розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії.

Джардінс® на фармацевтичному ринку України доступний у таблетованій формі в дозі 10 мг, а також пропонується комбінований препарат емплагліфлозину і метформіну – Сінджарді® для пацієнтів, які потребують інтенсифікації терапії. Препарат Джардінс® показаний пацієнтам із ЦД 2 типу і як монотерапія, і у складі комбінованої терапії з іншими цукрознижувальними препаратами, у тому числі з інсуліном. Має переваги в пацієнтів із серцево-судинною патологією внаслідок зниження загальної смертності, серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу СН.

Обидва ці препарати виробляє німецька компанія BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, яка вже понад 130 років займається розробкою і виробництвом ефективних і доступних лікарських засобів.

Підготувала Ірина Чумак

# Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах



Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 2

Продовження. Початок у № 1 (61), стор. 26

## 2. Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дорослих

### 2.1. Як вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

**Рекомендація 2.1.** Клініцистам варто вести пацієнтів, що страждають на НАЖХП з ожирінням, метаболічним синдромом, предіабетом, цукровим діабетом (ЦД), дисліпідемією, гіпертензією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), беручи до уваги актуальні стандарти надання медичної допомоги.

**клас А; Висока/середня сила доказів; BEL 1**

**Доказова база щодо пункту 2.1.** Досягнуто консенсусу, що скринінг і раннє втручання для виявлення ожиріння, предіабету, ЦД 2 типу, дисліпідемії та гіпертензії є виправданими, оскільки це економічно ефективно й безпечно, а також дає можливість запобігти розвитку ускладнень ЦД і ССЗ [117, 199-205, 208-212]. Це призвело до розробки рекомендацій, що заохочують скринінг зазначених факторів ризику, які зазвичай наявні в осіб з ожирінням і ЦД 2 типу [213-220]. Кардіометаболічна користь від зниження ваги стає очевидною після її зниження на 5% і зростає в разі подальшого її зменшення [207].

НАЖХП і неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) – невід’ємні складові ланцюжка захворювань, які формують спектр кардіометаболічних розладів (КМР) [221]. В основі КМР лежить інсулінорезистентність (ІР), тобто порушення толерантності до глюкози, системне запалення, окислювальний стрес, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція, а також дисфункція жирової тканини [29, 59, 222]. На ранніх стадіях КМР, порушення чутливості до інсуліну ІР є здебільшого субклінічним, але з часом прогресує до предіабету та метаболічного синдрому (МС), що вказує на наявність КМР, ІР та високу вірогідність розвитку в майбутньому ЦД 2 типу, НАЖХП, гіпертензії, дисфункції міокарда, дисліпідемії, ССЗ та хронічної хвороби нирок (ХНН) [221, 223]. Ожиріння відіграє ключову роль у розвитку КМР, оскільки може поглиблювати ІР та сприяти прогресуванню захворювання. Щоб пристосуватися до необхідності в депонуванні жиру за умови підвищеного споживання калорій, внутрішньоклітинне відкладання ліпідів стає більш вираженим у міоцитах і гепатоцитах [29, 222].

Питання, чи є НАЖХП незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, усе ще залишається суперечливим. В осіб із НАЖХП клінічна поширеність ССЗ вища, ніж в осіб без стеатозу [1, 53]. Крім того, ССЗ є основною причиною смерті при НАЖХП [224].

AACE [213] та Європейська асоціація з вивчення ожиріння виступають за використання терміну «хронічне захворювання, спричинене ожирінням» (adiposity-based chronic disease – ABCD) як діагностичного, а лікування ABCD для запобігання прогресуванню захворювання до НАЖХП та НАСГ підкреслює підхід, орієнтований на лікування ускладнень відповідно до Рекомендацій AACE щодо комплексної медичної допомоги пацієнтам з ожирінням [214, 216].

Особливу увагу було приділено підвищенню обізнаності щодо необхідності вакцинації людей із ЦД, хронічними захворюваннями печінки та супутніми захворюваннями. На панелі 3 наведено поточні рекомендації

стосовно імунізації пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [227, 228].

Панель 3	
<b>Щеплення осіб із хронічними захворюваннями печінки [227, 228]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вакцина проти гепатиту А</li> <li>• Вакцина проти гепатиту В</li> <li>• Пневмококова полісахаридна вакцина (PPSV23)</li> </ul>	
Додаткові вакцини:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вакцина проти грипу</li> <li>• Вакцина АКДП</li> <li>• Вакцина проти оперізувального герпесу</li> <li>• Вакцина проти ВПЛ</li> <li>• Вакцина КПК</li> <li>• Вакцина проти вітряної віспи</li> <li>• Вакцина проти COVID-19</li> </ul>	
<p><b>Примітки.</b> ВПЛ – вірус папіломи людини; КПК – кір, епідемічний паротит і краснуха; PPSV23–23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина; АКДП – вакцина проти правця, дифтерії та кашлюку.</p>	

### 2.2. Які зміни способу життя (модифікація дієти та фізичні вправи) треба рекомендувати дорослим із НАЖХП або НАСГ?

**Доказова база.** Зміна способу життя полягає передусім у дієтотерапії та фізичній активності та є лікуванням першої лінії ABCD і супутніх ускладнень, у тому числі НАЖХП. Тоді як уміст і розподіл макроелементів у дієті є важливими при НАЖХП, втрата ваги, досягнута за дефіциту калорій, незалежно від конкретного дієтичного підходу, є ефективною для зменшення стеатозу печінки, навіть некрозапалення, хоча в разі фіброзу результати є більш варіабельними. У деяких дослідженнях спостерігали нормалізацію рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і зменшення стеатозу печінки (переважно за допомогою візуалізації), пропорційне втраті ваги [229-237]. Проте в меншій кількості досліджень вивчали вплив втрати ваги на некроз, запалення та фіброз за допомогою біопсії печінки до і після лікування.

Для людей із НАЖХП можуть бути корисними певні схеми харчування, з попереднім обговоренням найкращого підходу до дієти за цього захворювання. Водночас доцільність зниження загального вмісту макроелементів, зокрема насичених жирів, збігається в усіх дослідженнях. Наприклад, надмірне споживання 1000 ккал/добу у вигляді насичених жирів упродовж 3 тиж спричинювало значніше підвищення рівня внутрішньопечінкових тригліцеридів (ІНТГ), ніж аналогічне надмірне споживання ненасичених жирів або простих вуглеводів [242-244]. У низці досліджень вивчали роль обмеження вуглеводів у разі НАЖХП, особливо простих вуглеводів в їжі та напоях, підсолоджених кукурудзяним сиропом із високим умістом фруктози [245]. У декількох нещодавно проведених дослідженнях було продемонстровано цінність середземноморської дієти (з низьким умістом вуглеводів і насичених жирів, але з більшим – мононасичених жирів), оскільки вона поліпшує серцево-судинний ризик та ефективно знижує вміст жиру в печінці [229, 246-252].

Таким чином, обмеження споживання калорій із дотриманням середземноморської дієти має найкращі докази та, імовірно, шанси на тривалий комплаєнс. Однак порівняння результатів досліджень залишається проблемою через неоднорідність їхніх дизайнів (навіть у межах тих самих дієт, з точки зору харчового та калорійного складу), невелику кількість учасників і різноманітні групи населення, тривалість втручання та використані кінцеві точки (різні методи візуалізації

проти гістологічних досліджень). Одним із головних обмежень є тривалість досліджень – понад 12 міс, що є серйозним недоліком, якщо взяти до уваги той факт, що НАЖХП являє собою хронічне захворювання.

### Рекомендація 2.2.3.

**Доказова база щодо пункту 2.2.3.** Фізичні вправи допомагають підтримувати зменшення ваги і можуть мати переваги, які не залежать від втрати ваги, щодо вмісту жиру в печінці та гістологічної картини. Хоча більшість клінічних досліджень щодо фізичних вправ при НАЖХП були короткотривалими ( $\leq 12$  міс) і з невеликою кількістю учасників, користь їх виконання зберігалася постійно [230, 265, 266].

Доведено, що фізичні вправи приносять постійну користь людям із НАЖХП, але проблемою є довгострокова прихильність. Користь від збільшення фізичної активності більше пов’язана з інтенсивністю та дотриманням програми тренувань, а не з типом вправ. Варто підкреслити, що зменшення стеатозу печінки в разі виконання фізичних вправ спостерігають за відсутності значної втрати ваги [265, 266, 269, 278]. Загалом, кардіометаболічне і гістологічне поліпшення з боку печінки спостерігають у разі поєднання фізичних вправ зі зміною способу життя та дієти.

### 2.3. Які препарати є ефективними та схвалені для лікування захворювань печінки та КМР, пов’язаних із НАЖХП або НАСГ?

**Рекомендація 2.3.3.** Через брак доказів ефективності такі препарати, як метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) та інсулін, не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо запобігання некрозу або запалення гепатоцитів), але їх прийом можна продовжувати, за необхідності, для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу, НАЖХП або НАСГ.

**клас В; Висока надійність доказів; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях**

**Рекомендація 2.3.4.** Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але на сьогодні зібрано недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

**клас В; Висока міцність доказів; BEL 1; знижено через ризик/користь**

**Рекомендація 2.3.5.** Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

**клас А; Висока надійність доказів; BEL 1**

**Доказова база.** Обґрунтування фармакологічного лікування НАСГ в осіб із ЦД 2 типу (на додачу до зміни способу життя) ґрунтується на таких аспектах:

- НАСГ досяг масштабу епідемії, при цьому клінічно значущий фіброз (стадія  $\geq F2$ ) розвивається приблизно у 12-21% осіб із ЦД 2 типу;
- НАСГ із клінічно значущим фіброзом асоціюється з підвищеним ризиком смертності від ускладнень, пов’язаних із печінкою;
- рання діагностика й лікування дають можливість запобігти прогресуванню захворювання;
- ЦД 2 типу, імовірно, прискорює прогресування цирозу печінки за наявності НАСГ, що робить подвійне втручання проти ЦД і НАСГ економічно ефективнішим;

• зважаючи на те що лише втрата ваги може призвести до зворотного розвитку НАСГ, як правило, пропорційно до величини втрати ваги, зупинка прогресування фіброзу є менш передбачуваною та варіює в окремих пацієнтів; і деякі ліки, ефективні для лікування ЦД 2 типу і НАСГ (піоглітазон і агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 [арГПП-1]), зменшують ризик розвитку ССЗ, провідної причини смерті в цій популяції [9, 10, 28, 29, 59, 102, 106, 110, 114, 147, 188-190, 279]. Загалом зрозуміло, що для ефективнішого запобігання прогресуванню цирозу доцільним є додавання до фармакологічної терапії препаратів, які доведено сприяють регресу НАСГ.

На сьогодні немає схвалених FDA препаратів для лікування НАСГ. Таким чином, рекомендації щодо лікування осіб із ЦД 2 типу і НАСГ зосереджені на подвійному лікуванні гіперглікемії і/або ожиріння, особливо якщо наявний клінічно значущий фіброз (стадія  $\geq F2$ ), для запобігання розвитку цирозу. Як зазначалося, біопсія печінки є оптимальним методом для підтвердження діагнозу та визначення ступеня тяжкості фіброзу печінки.

Проте, як з'ясувалося, це може бути нездійсненним або неприйнятним у деяких пацієнтів. Отже, у популяціях високого ризику (тобто з ожирінням і ЦД 2 типу) фармакологічна терапія ожиріння або діабету також може бути розглянута за підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і/або бальної оцінки FIB-4  $>1,3$  і підтверджувальних результатів візуалізаційних досліджень (транз'єнтна і магнітно-резонансна еластографія (TE і MRE) або біомаркерів фіброзу, таких як ELF-тест (тест на обширний фіброз печінки), що вказує на клінічно значущий фіброз печінки, у разі відсутності візуалізаційних досліджень [134, 143, 147, 148]. Для подальшої оцінки при НАЖХП використовують додаткові біомаркери (наприклад, NIS4, пропептид колагену III типу та ін.) [134, 141, 142, 144-146].

Два протидіабетичні препарати – піоглітазон і арГПП-1 – визнані безпечними та ефективними для лікування НАСГ у людей з ожирінням, предіабетом або ЦД 2 типу (табл. 1).

Піоглітазон – це рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR)- $\gamma$ , який поліпшує ІР, маючи за мішень власне жирову тканину і поліпшуючи зберігання/перерозподіл ліпідів, а також утилізацію глюкози [29].

арГПП-1 стали основою фармакотерапії ожиріння та ЦД 2 типу завдяки суттєвим клінічним перевагам, як-от втрата ваги, контроль глікемії та кардіометаболічні поліпшення. Проблема систематичних оглядів щодо застосування арГПП-1 при НАЖХП полягає в гетерогенності розглянутих популяцій і дизайнів досліджень із великими відмінностями в тривалості лікування, первинних кінцевих точках і оцінці ефективності терапії за допомогою випадкових методів візуалізації печінки та рідкісного використання біопсії як «золотого стандарту» для класифікації НАСГ. Проте думки вчених зійшлися на тому, що арГПП-1 нормалізують рівень амінотрансфераз у плазмі крові та зменшують уміст жиру в печінці за результатами візуалізаційних методів дослідження в осіб із НАЖХП (див. табл.) [222, 286, 287].

іНЗКТГ-2, схвалені для лікування ЦД 2 типу та серцевої недостатності й пов'язані зі значними серцево-нирковими перевагами, вважалися потенційно

корисними для лікування НАЖХП через зниження ліпідного навантаження на печінку внаслідок глюкозурії, що призводить до дефіциту енергії та втрати ваги [293].

Метформін є бігуанідом, який поліпшує чутливість печінки та м'язів до інсуліну; однак у декількох дослідженнях при проведенні парної біопсії в осіб із НАСГ клінічних доказів його користі щодо активності захворювання або фіброзу печінки виявлено не було.

Серед інших речовин лише вітамін Е продемонстрував ефективність у полегшенні перебігу стеатогепатиту (але не фіброзу) в осіб без ЦД 2 типу і підтвердженого за допомогою біопсії НАСГ у 2-річному РКД [97]. Також поліпшення перебігу стеатогепатиту було зареєстровано в одноцентровому неконтрольованому ретроспективному обсерваційному дослідженні в осіб із прогресуючим фіброзом печінки [307]. Однак результати досліджень в осіб із ЦД 2 типу були неоднозначними, і тому, згідно з поточними доказами, вітамін Е не може бути рекомендованим до застосування, оскільки загалом його користь була незначною, а прояви фіброзу не зменшилися в жодному з досліджень [282]. Суперечливим залишається питання щодо взаємозв'язку між вітаміном Е і помірним підвищенням ризику розвитку ССЗ і раку передміхурової залози; хоча це не було підтверджено останніми дослідженнями [101].

#### 2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має доведену користь для лікування захворювань печінки та КМР, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ, у дорослих?

**Доказова база.** Серед осіб із НАСГ втрата ваги  $>5\%$  від загальної маси тіла може зменшити прояви стеатозу печінки,  $>7\%$  – поліпшити перебіг НАСГ, а  $>10\%$  – призвести до регресії/стабілізації фіброзу [238, 239, 241]. Втрата ваги, спричинена прийомом декількох препаратів від ожиріння, як доповнення до зміни способу життя, може позитивно вплинути на перебіг НАЖХП і НАСГ у людей з ожирінням. Попри рекомендації щодо застосування таких препаратів, визнано, що доступність зазначених засобів може бути утруднена через їхню високу вартість, відсутність медичного страхування тощо. Плани страхування мають гарантувати доступ до ліків від ожиріння. Для лікування хронічного ожиріння схвалено пероральні комбінації фентерміну / топірамаму пролонгованого вивільнення (ПВ) і налтрексону / бупропіону ПВ із центральним механізмом дії, пероральний інгібітор ліпази орлістат і підшкірні арГПП-1 – ліраглутид (з титруванням до 3 мг/добу) і семаглутид (із титруванням до 2,4 мг на тиждень) [310]. Застосування ліків від ожиріння отримало схвалення FDA для хронічного контролю ваги в осіб з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або з ІМТ від 27 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> і принаймні одним ускладненням, пов'язаним із вагою. Рання реакція на терапію є ключовим показником довгострокового успіху, тому, якщо впродовж 3 міс застосування повної дози препарату було досягнуто 5% втрати ваги, лікування потрібно продовжувати. Очікувана втрата ваги від ліків становить  $\geq 10\%$  маси тіла і пов'язана зі зниженням кардіометаболічного ризику та ймовірності розвитку ЦД 2 типу, якщо досягнуто раннього 3-місячного порогу ефективності [310, 311]. Незважаючи на те що прямих випробувань не проводили, існує діапазон ефективності

препаратів від ожиріння в порівнянні з втратою ваги з вирахуванням плацебо (у тому числі зі зміною способу життя) у РКД. У поєднанні зі змінами способу життя ефективність втрати ваги через рік коливається в середньому від 7% до 18% від початкового значення. Серед препаратів, дозволених для лікування хронічного ожиріння, семаглутид продемонстрував найбільшу ефективність у досягненні 10%, 15% і навіть  $\geq 20\%$  втрати ваги [289-292].

Препарати для лікування ожиріння не пройшли суворого тестування в РКД із використанням як основного результату гістологічного дослідження печінки (тобто парних біопсій печінки) в осіб із НАЖХП. Доступними є дані 48-тижневого пілотного дослідження (n=52) із застосуванням ліраглутиду та більшого дослідження (n=320) із застосуванням семаглутиду впродовж 72 тиж, що було зазначено раніше та нещодавно узагальнено у двох описових оглядах [99, 286, 287].

Втрата ваги завдяки прийому орлістату також може сприятливо впливати на вміст жиру в печінці та результати гістологічного дослідження при НАЖХП. Згідно з результатами нещодавно проведеного метааналізу, який охоплював 3 РКД і 4 одногрупні дослідження (330 учасників із НАЖХП або НАСГ), можна зробити висновок, що орлістат знижує рівень амінотрансферази в осіб із НАЖХП, але не поліпшує результати гістологічного дослідження печінки при НАСГ [312].

**Доказова база.** Результати проведеного метааналізу РКД із застосуванням ліків для зниження ваги свідчать про помірну загальну користь щодо поліпшення кардіометаболічного профілю в осіб з ожирінням [199, 310]. Доведено, що фентермін/топірамаму ПВ затримує прогресування захворювання до ЦД 2 типу в пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком (МС або предіабет), поліпшує глікемічний контроль із втратою ваги за ЦД 2 типу, ліпідний профіль та артеріальний тиск зі значним поліпшенням кардіометаболічних параметрів [316-318]. Показання до зниження ризику розвитку ССЗ за допомогою застосування ліраглутиду були підтвержені в дослідженні Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, результати якого показали, що ліраглутид знижує відношення ризиків (ВР) щодо серйозних несприятливих серцевих подій (МАСЕ) на 13% [319].

На тлі прийому інших арГПП-1 спостерігали переваги щодо серцево-судинної системи та нирок; водночас результати мережевого аналізу свідчать, що семаглутид найімовірніше здатен зменшити частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту, але інші арГПП-1 не були систематично перевірені за допомогою парних біопсій печінки в людей із НАСГ [321, 287].

#### 2.5. Який вплив чинить бариатрична хірургія на захворювання печінки та КМР, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

Встановлено, що бариатрична хірургія забезпечує стійку втрата ваги з поліпшенням перебігу поширених при НАЖХП супутніх захворювань, таких як гіпертензія, апное уві сні, атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія з частим розвитком ЦД та зниження ризику розвитку ССЗ і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [116-118, 120, 121, 322].

Втрата ваги в результаті бариатричної хірургії поліпшує перебіг НАЖХП, що підтверджується результатами візуалізаційних методів або гістологічного дослідження печінки.

Є обмежені дані щодо лікування НАСГ за допомогою ендоскопічної та метаболічної терапії (ЕВМТ), яка передбачає введення внутрішньошлункового балона (IGB), ендоскопічну рукавну гастропластику (ESG) та аспіраційну терапію за допомогою створення гастростомії.

На відміну від суттєвих доказів переваг бариатричної хірургії для кардіометаболізму та печінки при НАЖХП, ЕВМТ є менш ефективною і коротко- і довгострокові дані щодо неї більш обмежені.

#### Висновки

В ендокринологів і клініцистів первинної ланки є ідеальні можливості для раннього виявлення осіб із групи ризику, щоб запобігти розвитку цирозу та прогресуванню супутніх захворювань. Скринінг має передбачати

Таблиця. Препарати для лікування ЦД та їх ефективність у терапії НАЖХП

Препарат	Уміст жиру в печінці	Активність захворювання (стеатогепатит/NAS)	Дослідження
Метформін	Без змін	Нейтральна	(298-302)
Піоглітазон	Зниження	Поліпшення <sup>а</sup>	(97, 98, 280-282)
Інсулін	Зниження	Ефект невідомий	(177, 178, 306)
арГПП-1 (семаглутид і ліраглутид)	Зниження	Поліпшення <sup>а</sup>	(99, 286-288)
іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин і канагліфлозин)	Зниження	Ефект невідомий	(28, 294-297)
іДПП-4 (ситагліптин і відлагліптин)	Без змін (у РКД)	Ефект невідомий	(286, 303-305)

**Примітки.** DPP-IV – 1/4 дипептидилпептидаза IV; GLP-1 RAs – 1/4 агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 11 (ГПП); NAS – оцінка активності НАЖХП; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2.  
<sup>а</sup>Вплив на фіброз печінки препаратів від ЦД, які поліпшують перебіг стеатогепатиту, був загалом незначним, хоча в деяких дослідженнях і проведеному метааналізі доступних РКД повідомляли про зменшення фіброзу при застосуванні піоглітазону [98, 281, 283, 284].

Продовження на стор. 24.

# Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах

## Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 2

Продовження. Початок на стор. 22.

розрахунок індивідуального ризику фіброзу печінки (FIB-4), а також визначення додаткових біомаркерів плазми і/або проведення візуалізаційних досліджень печінки на основі стратифікації ризику фіброзу на низький, невизначений або високий ризик розвитку цирозу в майбутньому, з направленням до гепатолога осіб із підвищеним ризиком. Зміни способу життя, що забезпечують дефіцит енергії за надмірної ваги або ожиріння, а також поліпшення кардіометаболічного здоров'я є важливими для зниження ризику розвитку ССЗ.


Лікування має полягати в призначенні препаратів для зниження ваги, зокрема арГПП-1 із доведеною користю при стеатогепатиті, а також у застосуванні бариатричної хірургії. Пацієнтам із ЦД 2 типу та НАСГД треба віддавати перевагу деяким препаратам від ЦД, таким як піоглітазон і арГПП-1, особливо при невизначеному або високому ризику розвитку цирозу в майбутньому. Лікування також має передбачати ретельний контроль таких чинників ризику розвитку ССЗ, як гіпертензія та атерогенна дисліпідемія (панель 4).

У педіатричній популяції НАЖХП викликає все більше занепокоєнь, адже медичні працівники недостатньо інформовані про цю проблему. Відсутність необхідної кількості доказів щодо оптимальних методів діагностики й лікування є основною перешкодою, оскільки поточна допомога базується на ранній діагностиці та сприянні змінам способу життя. Швидкі зміни в діагностичних підходах і в розробці препаратів забезпечать нові можливості для ендокринологів та інших медичних працівників, залучених до лікування НАЖХП.

Панель 4

### Контроль ваги при НАЖХП

#### Стратифікація ризику фіброзу

	 <b>Низький ризик</b> FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	 <b>Середній ризик</b> FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 <b>Високий ризик</b> FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
Загальні зміни способу життя	Уникати малорухомого способу життя та збільшити щоденну фізичну активність. Звільнення від стресу за допомогою тренувань та інших методів		
Рекомендації щодо дієти	Пріоритетом є створення дефіциту енергії шляхом зменшення кількості насичених жирів, вуглеводів і доданих цукрів. У людей із цирозом має бути індивідуально проведена харчова оцінка та розроблений план лікування		
Фізичні вправи	Для поліпшення кардіометаболічного здоров'я, підтримання втрати ваги та зменшення саркопенії. Аеробні вправи впродовж 30-60 хв (3-5 разів на тиждень) + силові тренування впродовж 20-30 хв (2-3 рази на тиждень)		
Споживання алкоголю	Зменшити	Зменшити	Уникати за F3 або цирозу (F4)
Цільові значення втрати ваги при лікуванні НАЖХП (у разі надмірної ваги чи ожиріння)	Більша втрата ваги є кориснішою для печінки та кардіометаболізму		
Засоби для втрати ваги	Консультації щодо зміни поведінки. Особиста присутність пацієнта або дистанційні програми	Збільшення інтенсивності втрати ваги для зворотного розвитку стеатогепатиту та фіброзу	Спеціалізоване лікування ожиріння за допомогою структурованої програми, препарати від ожиріння, бариатрична хірургія
Медикаментозна терапія ожиріння	Фентремін, фентремін/топірамаат ПВ, налтрексон/бупропіон, орлістат, ліраглутид 3 мг/добу, семаглутид 24 мг/тиж	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]
Бариатрична хірургія	Варто розглядати для лікування ожиріння та коморбідних станів	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу. Уникати за декомпенсованого цирозу

**Примітки.** LSM – визначення еластичності печінки.

1. Особи з підтвердженим цирозом за даними біопсії або високою його вірогідністю на основі LSM >13,6 кПа за допомогою вібраційно-контрольованої транзитornoї еластографії (FibroScan®), ELF ≥9,8 або >5,0 кПа за даними MRE) мають пройти обстеження на ГЦК. Скринінг варикозного розширення вен рекомендується, якщо LSM ≥20 кПа або кількість тромбоцитів становить <150 000/мм<sup>3</sup>.

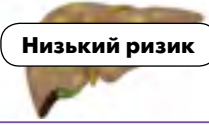
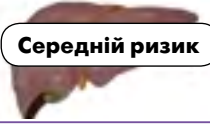
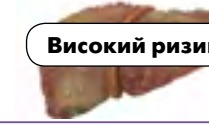
2. Зазначені цільові показники слід сприймати лише як загальні рекомендації. Перебіг НАЖХП/НАСГ також може поліпшитися шляхом зміни вмісту макроелементів, фізичних вправ та інших чинників, окрім величини втрати ваги. Тривалість усіх високоякісних досліджень обмежується максимум 12 місяцями.

3. Немає високоякісних доказів щодо фармакотерапії НАСГ в осіб із цирозом. Лікування має бути індивідуальним і призначатися з обережністю лише спеціалістами із захворювань печінки.

4. Серед арГПП-1 семаглутид має найліпшу доказову базу користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом.

### Підхід до лікування діабету при НАЖХП

#### Стратифікація ризику фіброзу

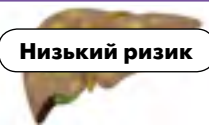
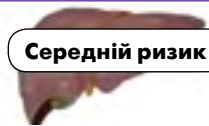
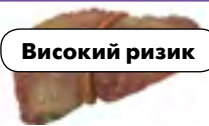
	 <b>Низький ризик</b> FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	 <b>Середній ризик</b> FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 <b>Високий ризик</b> FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
Загальна мета	Оптимізувати глікемічний контроль, застосовуючи, за можливості, пріоритетні засоби, що сприяють зворотному розвитку стеатогепатиту. Віддавати перевагу арГПП-1 та іНЗКТГ-2 при ССЗ. Віддавати перевагу іНЗКТГ-2 при ХНН та СН		
Рекомендації щодо дієти	Зниження глікемічного навантаження з акцентом на цільнохарчові вуглеводи (овочі, бобові, фрукти) проти цукру / оброблених вуглеводів		
Індивідуальний цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA <sub>1c</sub> )	≤6,5% для людей без серйозних супутніх захворювань і з низьким гіпоглікемічним ризиком (у такому разі >6,5%)		При декомпенсованому цирозі взяти до уваги ризик розвитку гіпоглікемії та уникати орального прийому препаратів
Бажана фармакотерапія ЦД	Розглянути речовини, що знижують уміст жиру в печінці (піоглітазон, арГПП-1, іНЗКТГ-2)	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСГ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо позитивного впливу іНЗКТГ-2 на перебіг стеатогепатиту немає	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСГ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо ефективності цих препаратів при цирозі немає
Метформін, сульфонілсечовина, іДПП-4, акарбоза, інсулін	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом (у разі стадії F2-F3), але уникати орального прийому препаратів за наявності декомпенсованого цирозу

**Примітки.** 1. Декомпенсований цироз діагностують в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо).

2. Дані щодо пероральних препаратів для лікування ЦД і арГПП-1 у пацієнтів із цирозом печінки обмежені. Уникати застосування метформіну; арГПП-1 є безпечними, перевага віддають інсуліну. Не призначати пероральні препарати за декомпенсованого цирозу печінки.

3. Серед арГПП-1 найліпші докази користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом має семаглутид.



Підхід до лікування артеріальної гіпертензії при НАЖХП			
Стратифікація ризику фіброзу			
	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
	 FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	 FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
Загальна мета	Оптимізація контролю АТ та поліпшення кардіоваскулярного здоров'я, застосовуючи за можливості пріоритетні препарати. Проведення оцінки кожні 3 міс та посилення терапії до досягнення мети		
Індивідуальна мета	Систолічний АТ (САТ): <130 мм рт. ст. Діастолічний АТ (ДАТ): <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст. Індивідуальні показники за декомпенсованого цирозу печінки
Рекомендації щодо дієти	На додаток до загальних дієтичних рекомендацій зменшити споживання продуктів, що містять натрій, збільшити вміст каліюмісних продуктів харчування (наприклад, DASH-дієта)		
Фармакотерапія при гіпертензії	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Те саме, але уникати застосування іАПФ та БРА за декомпенсованого цирозу печінки
Інтенсифікація терапії	Препарати 2-ї лінії: БКК, ББ або діуретик тiazидного ряду (додаткові препарати, за потреби)		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки. Застосовувати тiazидні діуретики з обережністю (ризик надмірного діурезу)
Додаткові препарати	Варіанти додаткових препаратів для контролю АТ: альфа-блокатори, препарати центрального механізму дії, вазодилататори, антагоністи альдостерону		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки
<b>Примітки.</b> іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ББ – бета-блокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – дієта для профілактики та лікування гіпертензії. 1. Декомпенсований цироз визначається в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда – та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо). 2. ААСЕ рекомендує індивідуальний контроль АТ, але цільові значення 130/80 мм рт. ст. є оптимальним для більшості людей. 3. Менш суворі цільові показники можна розглядати для ослаблених людей з ускладненими супутніми захворюваннями або побічними ефектами від прийому ліків. 4. У деяких осіб варто розглянути суворіші цільові показники (наприклад, 120/80 мм рт. ст.), якщо це безпечно та немає побічних ефектів від ліків. 5. При початковому АТ >150/100 мм рт. ст. варто почати з подвійної терапії (іАПФ або БРА + БКК, ББ або тiazидний діуретик). 6. Віддавати перевагу потрібно нейтральним щодо ваги бета-блокаторам: карведілолу, небіволулу.			

Підхід до лікування атерогенної дисліпідемії при НАЖХП			
Рівні ліпідного ризику є однаковими за НАСГ або НАЖХП			
Загальна мета	Рання інтенсивна терапія дисліпідемії є необхідною для зниження СС-ризiku. Інтенсивна терапія має тривати до досягнення мети		
Рекомендації щодо дієти	Підвищити споживання харчових волокон (>25 г/добу); у пріоритеті овочі, фрукти, усі злакові, горіхи. Зменшити споживання насичених жирів і додавання цукрів (наприклад, Середземноморська дієта)		
Рівні ліпідного ризику	<b>Високий СС-ризик [1]:</b> ≥2 чинники ризику та 10-річний ризик 10-20% ЦД або ХХН ≥3 ст. без жодних інших чинників ризику	<b>Дуже високий СС-ризик [1]:</b> Встановлене ССЗ або 10-річний ризик >20% ЦД із більш як 1 чинником ризику, ХХН ≥3 ст., ГСГХ	<b>Надзвичайно високий СС-ризик [1]:</b> Прогресуюче ССЗ ССЗ + ЦД або ХХН ≥3 ст. або ГСГХ FNx раннього розвитку ССЗ (<55 р. у чоловіків, <65 р. у жінок)
ЛПНЩ, цільове значення (мг/дл)	<100	<70	<55
Холестерин-Не-ЛПВЩ, цільове значення (мг/дл)	<130	<100	<80
Тригліцериди, цільове значення (мг/дл)	<150	<150	<150
Апо-В, цільове значення (мг/дл)	<90	<80	<70
Препарати 1-ї лінії: статини	Застосовувати статини середньої та високої інтенсивності [2] за відсутності протипоказань. Статини є безпечними за наявності НАЖХП або НАСГ, але їх не варто застосовувати у хворих із декомпенсованим цирозом (Клас С)		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення – посилити терапію статинами	Підвищити дози або використовувати статин із вищою ефективністю		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення (непереносимість статинів) – додати до терапії препарати 2-ї лінії, а потім 3-ї	Езетиміб, інгібітори PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан, інклісіран		
Якщо рівень тригліцеридів становить >500 мг/дл	Фібрати, призначити Омега-3 ЖК, ікосапентетил (при діабеті, за необхідності оптимізувати глікемічний контроль, розглянути піоглітазон)		
Якщо рівень тригліцеридів становить 135-499 мг/дл на максимальній дозі статинів	Модифікувати дієту (як зазначено вище)	Додати ікосапентетил [5]	Додати ікосапентетил [6]
<b>Примітки.</b> ХХН – хронічна хвороба нирок; ЖК – жирні кислоти, ГСГХ – гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; FNx – позитивний сімейний анамнез. 1. Основні чинники ризику: вік >40, ЦД, АГ, FNx раннього розвитку ССЗ, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ЛПНЩ, куріння, ХХН 3, 4 ст. 2. Високоінтенсивна статинотерапія: розувастатин у дозі 20, 40 мг/добу, аторвастатин у дозі 40, 80 мг/добу. 3. Інші засоби, що модифікують рівень ліпідів, необхідно використовувати в комбінації з максимально переносимими статинами, якщо ціль не досягнута: езетиміб, інгібітор PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан або інклісіран. 4. Оцінка адекватності та переносимості терапії за допомогою цілеспрямованих лабораторних тестів і спостережень за пацієнтом. 5. Ніацин може зменшувати рівень тригліцеридів, але не знижує ризик розвитку ССЗ і погіршує чутливість до інсуліну, що, своєю чергою, може сприяти гіперглікемії в людей із високим ризиком прогресування до ЦД. 6. Ікосапентетил у дозі 4 г/добу рекомендується як доповнення до максимально переносимої терапії статинами для зниження ризику розвитку ССЗ в осіб із високими його рівнями.			

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Cusi K. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 28 (2022). 528-562.

Підготувала Дарина Павленко

Повну версію дивіться: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext)

# Дослідження GLINT: метформін при недіабетичній гіперглікемії — результати ефективності та подальше вивчення

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є зростаючою серйозною проблемою національних систем охорони здоров'я, адже асоціюються зі значною інвалідністю та передчасною смертю. Сьогодні більшість людей лише після інфаркта або інсульта дізнаються, що в них ССЗ. Ось чому важливою стратегією лікарів є виявлення і лікування людей із високим ризиком ССЗ до настання судинної катастрофи. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) мають підвищений ризик ССЗ. Такий самий ризик мають особи з підвищеним рівнем глюкози в крові, які не хворіють на діабет. Такий стан називають недіабетичною гіперглікемією (НДГ). Метформін є доступним і ефективним засобом лікування діабету. Препарат знижує ризик ССЗ і передчасної смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу (ЦД2) і навіть — ризик раку. Метформін здатний відстрочити початок діабету в більшості осіб із НДГ, однак його вплив на ризик ССЗ у цих осіб був невідомий. Доцільність дослідження зниження рівня глюкози в пацієнтів із НДГ (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial, GLINT) вивчали в пілотному проєкті.**

**Ключові слова:** недіабетична гіперглікемія, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, метформін, GLINT.

GLINT — це багатоцентрове індивідуально рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах прагматичне дослідження первинної профілактики для вивчення впливу метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR) порівняно з плацебо на серцево-судинні події (нефатальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт і смертність від ССЗ).

Дослідження GLINT мало на меті залучити спочатку 250 осіб віком від 40 років для пілотного випробування і усунення невизначеності щодо здійсненності та прийнятності масштабного дослідження за участю 12 834 осіб.

Мета роботи також полягала у встановленні ключових параметрів дизайну дослідження GLINT, як-от: стратегії відбору; рандомізація; електронний збір даних; розповсюдження ліків поштою; дотримання режиму досліджуваного лікування; заповнення опитувальників, а також віддалений збір результатів та інформації про безпеку.

## Дизайн GLINT

У дослідженні взяли участь пацієнти з трьох регіонів Великої Британії (Кембриджшир, Норфолк і Лестершир). Учасників залучали трьома способами: направлення за результатами профілактичних оглядів Національною службою охорони здоров'я NHS Health Checks; пошук у наявних реєстрах дослідників GLINT; пошук в електронних базах загальної практики з використанням основних критеріїв включення.

Особі, які потенційно відповідали критеріям участі в дослідженні, були запрошені на відбірковий візит. Рандомізацію проводив незалежний статистик Оксфордського відділу дослідження діабету. У межах кожного центру учасники були індивідуально рандомізовані 1:1 блоками.

## Учасники

Чоловіки й жінки віком від 40 років із НДГ і високим ризиком ССЗ. Основними критеріями включення були рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 36,6$  та  $< 47,5$  ммоль/моль, а також передбачуваний 10-річний ризик ССЗ  $\geq 20\%$  (оцінка ризику за Фрамінгемом або Cardiovascular Risk Score, QRISK2). Основними критеріями виключення були ЦД 2 типу, ССЗ в анамнезі, цироз печінки, термінальна стадія хронічної хвороби нирок.

## Лікування в рамках дослідження

Учасникам було призначено 3 таблетки метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR) на добу (по 500 мг в 1 таблетці) або плацебо додатково до лікування, що пацієнти вже отримували до початку випробування. Досліджуваний препарат доставляли поштою кожні

16 тижнів. За учасниками спостерігали щонайменше 6 місяців. Це було подвійне сліпе дослідження, тобто учасники, їхні лікарі загальної практики та дослідники не знали, хто з учасників отримував активне лікування.

## Методи досліджень

Усім учасникам проводили анкетування. Опитувальники розсилали пацієнтам та їхнім лікарям загальної практики через 4 міс, 1 рік від початку та в кінці дослідження. Анкети оцінювали комплаєнс, задоволеність лікуванням, якість життя і використання медичних послуг, а також збирали інформацію про безпеку та результати терапії. Про несерйозні побічні ефекти повідомляли лише в тому разі, якщо клініцист оцінював їх можливий або вірогідний зв'язок із прийомом досліджуваного препарату та якщо вони призвели до його відміни. Учасники відвідували клініку через 3 і 6 міс, під час цих візитів відбирали зразки крові для оцінки біохімічних результатів і параметрів безпеки.

Було оцінено можливості та ефективність відбору учасників. Для цього вивчали розподіл учасників, залучених за допомогою трьох стратегій відбору, частку пацієнтів, які були рандомізовані після надання згоди, а також наявність у медичних картах анамнестичних лабораторних показників для оцінки критеріїв включення.

Досліджували надійність і прийнятність доставки препарату пацієнтам додому, відсоток заповнених опитувальників лікарів загальної практики та пацієнтів, частку осіб, які приймали досліджуваний препарат під час фази подальшого спостереження, а також здійсненність дистанційного збору даних та інформації про безпеку за допомогою анкет.

## Результати

Набір пацієнтів проводили 10 лікарів загальної практики та 21 центр ідентифікації учасників, завдяки чому було відібрано 4129 осіб і 1122 особи відповідно. Загалом було відправлено 5251 запрошення, 511 пацієнтів (9,7% від усіх запрошених) погодилися взяти участь у дослідженні. Після скринінгу під час очного візиту виявилося, що 262 особи (51,3%) не відповідали критеріям відбору.

Учасників (n=249; 219 чоловіків і 30 жінок) було рандомізовано на 2 групи: групу плацебо (n=124) і групу метформіну (Глюкофаж® XR) (n=125) в період із березня по листопад 2015 року. Більшість учасників були похилого віку (середній вік 70 років), чоловічої статі (88%) і мали надлишкову вагу (середній індекс маси тіла 30,1 кг/м<sup>2</sup>), 98% були білої раси, 14,5% — курили, середній змодельований 10-річний ризик ССЗ становив 28,8%. Понад 50% учасників приймали статини. На початку дослідження в учасників

були нормальні показники функції печінки та нирок. Середній рівень  $HbA_{1c}$  становив 41 ммоль/моль.

Набір пацієнтів був успішним, переважно шляхом пошуку в електронних базах загальної практики. Використання електронних баз для ідентифікації потенційно прийнятних для дослідження осіб виявилось ресурсоефективним. Ефективність цієї стратегії було поліпшено за допомогою корегування шляхів пошуку для оптимізації профілів ризику ССЗ. Анамнестичні лабораторні результати для оцінки критеріїв включення були наявні в більш як половини учасників, при цьому вони відповідали результатам тестів, проведених на початку дослідження.

Рандомізація та дистанційне анкетування були ефективними, успішними та прийнятними для учасників.

Відсотки заповнених опитувальників як від лікарів загальної практики, так і від учасників були достатньо високими протягом усього дослідження (приблизно 88% — через 4 міс, приблизно 84% — через рік), демонструючи ефективність такого методу спостереження.

Прихильність до досліджуваного лікування була нижчою, ніж очікували, приблизно 30% учасників припинили прийом досліджуваного препарату до 6 міс, але різниці між групами лікування не було. Пацієнтів спостерігали до 0,99 року, середня тривалість досліджуваного лікування становила 0,92 і 0,90 року в групах плацебо і метформіну відповідно. Через 4 міс про побічні ефекти, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, повідомила однакова кількість учасників у групах плацебо та метформіну (23,8 і 24,0% відповідно).

Результати біохімічних досліджень не показали шкідливого впливу досліджуваного лікування. Спостерігали незначне зниження функції нирок протягом 6 міс, як і можна було очікувати в цій досліджуваній популяції із середнім віком 70 років, істотної різниці між групами виявлено не було. Порівняно з плацебо прийом метформіну асоціювався з незначним поліпшенням рівня  $HbA_{1c}$  (-0,82 ммоль/моль; 95% ДІ від -1,39 до -0,24 ммоль/моль), середньої розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (2,31 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 95% ДІ від -0,2 до 4,81 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (-0,11 ммоль/л; 95% ДІ від -0,25 до -0,02 ммоль/л) і зниження рівня вітаміну  $B_{12}$  у плазмі (-16,4 нг/л), 95% ДІ від -32,9 до -0,01 нг/л), що не було клінічно значущим.

Якість життя і функціональний стан хворих протягом дослідження не змінилися в обох групах.

У дослідженні було зареєстровано 35 серйозних побічних ефектів (13 у групі плацебо та 22 у групі метформіну), жоден із яких не був

пов'язаним із лікуванням. Було зареєстровано 2 смерті і 3 серцево-судинні події, 3 випадки діабету і 2 — немеланомного раку. Про побічні ефекти повідомили 25 учасників у групі плацебо та 22 учасники в групі метформіну.

## Висновок

Велике просте прагматичне рандомізоване дослідження, яке порівнює вплив метформіну пролонгованої дії та плацебо на ризик серцево-судинних подій, є можливим. Практика і набір учасників були можливими, але навряд чи достатньо масштабними за допомогою використаних підходів. Процедура рандомізації забезпечила формування добре збалансованих груп. Характеристики набраних учасників підкреслили потребу в ефективніших засобах виявлення осіб із високим ризиком ССЗ. Препарат продемонстрував безпечність і досить добре переносився. Запропоновані методи збору даних щодо результатів, несприятливих ефектів і використання ресурсів охорони здоров'я були здійсненними та прийнятними для учасників і дослідників.

## Рекомендації

Дослідження GLINT є актуальним. Експертами розроблено низку рекомендацій щодо змін у дизайні та проведенні дослідження, щоб уможливити ефективне розширення його масштабу.

Ці рекомендації передбачають використання великих баз даних первинної та вторинної медичної допомоги для поліпшення ідентифікації учасників; зміну критеріїв включення, щоб дати можливість залучати людей як без, так і з уже наявними ССЗ, щоб підвищити рівень залучення та подій; дистанційне спостереження для зменшення витрат і підвищення ефективності; додання ввідного періоду перед рандомізацією для оптимізації прихильності до процедур дослідження та прийому препарату.

Результати пілотного дослідження GLINT оприлюднено в 2018 році. Очікують, що GLINT триватиме до грудня 2024 року для повного випробування із залученням додаткових 12 398 осіб із шести географічних регіонів Великої Британії, щоб продемонструвати ефективність і економічну доцільність застосування метформіну (Глюкофаж® XR) в профілактиці серцево-судинних подій протягом п'яти років у людей із НДГ. Подальше спостереження за учасниками триватиме доти, доки не відбудеться 1046 визначених подій (приблизний середній період становить п'ять років). Це дасть можливість виявити 17% зниження відносного ризику ССЗ із 85% потужністю та 95% достовірністю. Результати GLINT стануть основою для національних стратегій первинної профілактики ЦД 2 типу і ССЗ, а також, імовірно, нададуть найвагоміші на сьогодні докази того, що метформін (Глюкофаж® XR) може відігравати роль у профілактиці раку.

Зареєстрований номер дослідження — ISRCTN34875079, посилання: <https://www.isrctn.com/ISRCTN34875079>.

За матеріалами Griffin S.J. et al. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: the GLINT feasibility RCT. Health Technol Assess. 2018;22(18).

Підготувала к. мед. н. Світлана Опімах

UA-GLUC-PUB - 102023-134

## Довідка ЗУ

**Глюкофаж® і Глюкофаж® XR** — оригінальні препарати метформіну з клінічним досвідом застосування понад 65 років. Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Асіно — звичайний метформін (**Глюкофаж®**) і препарат пролонгованого вивільнення (**Глюкофаж® XR**). Саме оригінальний метформін використовували в тривалих багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях. Тобто всі доведені переваги — ефективний контроль глікемії без ризику

гіпоглікемії, зниження ризику інфаркту міокарда, зменшення асоційованої з діабетом смертності та позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів із діабетом 2 типу — належать саме препарату **Глюкофаж®**. Важливо, що значуще поліпшення макросудинних результатів у пацієнтів, які отримували **Глюкофаж®**, зберігалось впродовж 5 років після завершення дослідження UKPDS. Слід зауважити, що **Глюкофаж® XR** — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2 типу, а й для його профілактики.



# ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування  
та розвитку ускладнень<sup>4</sup>

- **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ<sup>1,2,3</sup>**
- **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ<sup>4</sup>**
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%<sup>5</sup>**



**ПОНАД 65 РОКІВ  
КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**MERCK**

**acino**

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 інсуліну. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не сприяє гіпоглікемічному ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтералії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтералії. Глюкофаж® XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, також інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гострі отруєння алкоголем, алкоголізм. 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. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Річ. 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, СІ, Іспанія / Merck, S.I., Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. 1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103(6): 649-6497. 2. Fujjoka Ket al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®, Річ. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393-403. UA-GLUC-EIM-122022-123  
ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua (http://www.acino.ua/)  
UA-GLUP-00008

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUacom](https://t.me/HealthUacom)



[@healthUacom](https://twitter.com/healthUacom)

