Метформин в лечении СД 2 типа: особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией

Продолжение. Начало на стр. 19.

которых корректируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, бета-адреноблокаторы (преимущественно показанные для лечения СН с более благоприятным гликемическим профилем), антагонисты кальция (преимущественно недигидропиридиновые, которые могут уменьшать микроальбуминурию). Целевой уровень АД у пациентов с СД отличается в разных руководствах – менее 140/80-90 мм рт.ст. или менее 130/80 мм рт. ст. Преимущества более жесткого контроля АД не доказаны, однако у молодых пациентов без серьезной сопутствующей патологии желательно достигать более низких показателей.

Не менее важную роль в снижении кардиоваскулярного риска играет гиполипидемическая терапия. С целью коррекции дислипидемии пациентам с СД обязательно назначают статины. Также, согласно современным рекомендациям, их использование показано лицам с СД даже без нарушений липидного обмена при очень высоком кардиоваскулярном риске, который определяется наличием сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе или возрастом старше 40 лет в сочетании с другими факторами риска (семейный анамнез, артериальная гипертензия, курение, альбуминурия). Комбинация статинов с фибратами, как и назначение фибратов в монотерапии, при СД не целесообразно, за исключением случаев, когда у пациентов наблюдается высокий уровень триглицеридов.

Антитромбоцитарная терапия, прежде всего назначение ацетилсалициловой кислоты (Кардиомагнил), также показана для первичной профилактики при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске (в частности больным СД мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет при наличии хотя бы одного фактора кардиоваскулярного риска) и обязательна для вторичной профилактики после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф.

Заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов рассказал об особенностях применения метформина у пациентов с нарушением функции почек.

Профессор акцентировал внимание на том, что примерно в половине случаев причиной хронической болезни почек является СД, а нарушение функции почек у больных диабетом в свою очередь повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом функция почек у больных СД должна быть в фокусе внимания не только нефрологов, но также эндокринологов и кардиологов.

Надежный контроль гликемии позволяет снизить риск развития микрососудистых осложнений, включая диабетическую нефропатию, однако наиболее важную роль в замедлении или предотвращении прогрессирования уже имеющейся диабетической болезни почек играет именно контроль АД.

Основу антигипертензивной терапии у больных СД и хронической болезнью почек должны составлять препараты с ренопротекторным эффектом – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. К ним при необходимости добавляют другие препараты для лечения артериальной гипертензии – моксонидин, лерканидипин, торасемид и другие.

Сахароснижающая терапия при заболевании почек имеет свои особенности. По мере ухудшения функции почек дозу большинства препаратов необходимо корригировать (за исключением пиоглитазона, гликвидона, линаглиптина), а некоторые на поздних стадиях хронической болезни почек и вовсе противопоказаны.

Метформин может успешно и безопасно применяться у пациентов с нарушениями функции почек (за исключением тяжелой почечной недостаточности), однако необходимо мониторировать функцию почек и корригировать дозу в зависимости от уровня клиренса креатинина.

Согласно новым рекомендациям Европейской ассоциации нефрологов, метформин можно применять даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30-45 мл/мин/1,73 м^2, снизив дозу до 500 мг. Что касается украинских реалий, то в 2015 г. для оригинального препарата метформина Глюкофаж была зарегистрирована новая инструкция, согласно которой разрешено его применение у пациентов с СД 2 типа и умеренной хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 45 мл/мин):

– более 60 мл/мин/1,73 м^2 – метформин применяется без ограничений;

– 45-60 мл/мин/1,73 м^2 – дозу необходимо снизить до 1000 мг/сут;

– менее 45 мл/мин/1,73 м^2 – метформин не рекомендуется применять.

Подводя итоги выступлений экспертов, можно сделать следующие выводы:

– исходя из имеющихся сегодня доказательств, метформин снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и поэтому является препаратом первого выбора для лечения СД 2 типа при отсутствии противопоказаний к его назначению.

– применение Глюкофажа разрешено при стабильной хронической сердечной недостаточности за исключением тяжелой, острой, декомпенсированной СН.

– применение Глюкофажа разрешено при хронической почечной недостаточности, за исключением тяжелой (клиренс креатинина менее 45 мл/мин/1,73 м^2). При умеренной хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина 59-45 мл/мин/1,73 м^2) дозу метформина необходимо корригировать.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

UA/DIAB/1115/0006

Репродуктивне здоров'я молоді: ендокринологічні аспекти

Ендокринна система відіграє дуже важливу роль у формуванні репродуктивного здоров'я, а ендокринні розлади, у свою чергу, часто призводять до порушень статевого розвитку, безпліддя, несприятливих акушерських та неонатальних наслідків. Цю цікаву тему було розглянуто на науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді. Ендокринологічні аспекти», присвяченій 100-річчю з дня народження професора Раїси Іванівни Малихіної. Конференція об'єднала лікарів різних спеціальностей: акушерів-гінекологів, ендокринологів, дитячих гінекологів, генетиків, нутриціологів. Ми пропонуємо читачам короткий огляд деяких доповідей з цієї конференції, що можуть бути найбільш цікавими для ендокринологів.

Керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова розповіла про сучасні підходи до діагностики та лікування затримки статевого розвитку (ЗСР) та передчасного статевого дозрівання (ПСД).

Професор зазначила, що про ЗСР свідчить відсутність статевих ознак попри паспортний вік дитини, що більший на 2,5 стандартних відхилення (SD) за середній вік початку пубертату в цій популяції. Про ЗСР зазвичай говорять, якщо у віці 13-14 років у хлопчиків об'єм яєчок менше 4 мл, а у дівчаток відсутнє телархе (розвиток молочних залоз). ЗСР зустрічається з частотою 2-14% та у 80% випадків супроводжується затримкою росту.

Найчастіше ЗСР має спадковий характер (70-80% випадків). Серед інших причин ЗСР слід назвати патологію вагітності та пологів у матері, хронічні захворювання (гепатит, панкреатит, целіакія, хвороба Крона, муковісцидоз, хвороба Іценка-Кушинга, соматотропна недостатність, інфекції тощо), тривале лікування кортикостероїдами, екзогенно-конституційне ожиріння, несприятливі соціальні умови, недостатнє харчування, нервову анорексію, стрес, надмірні фізичні навантаження, підвищений вміст важких металів у воді та продуктах харчування.

З метою підтвердження наявності ЗСР та виявлення її причини збирають сімейний анамнез, проводять детальне клінічне обстеження з особливою увагою на ауксологічні показники (зріст, маса тіла тощо), визначення кісткового віку, лабораторні дослідження. Необхідним є визначення концентрації гонадотропінів (фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів), пролактину, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоїдних гормонів, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), гормона росту, інсуліноподібного фактора росту, статевих стероїдів (тестостерону, естрадіолу). Важливу роль відіграє проведення діагностичних проб із хоріонічним гонадотропіном, кломіфеном. З метою виключення хромосомних аномалій у дівчаток із затримкою росту на фоні ЗСР і у хлопчиків зі зниженим об'ємом яєчок та підвищеним рівнем гонадотропінів проводять каріотипування. Допоміжну роль відіграють методи візуалізації, зокрема магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Основним завданням лікування ЗСР слід вважати досягнення ендокринного статусу, що максимально відповідає нормальному статевому розвитку. Для індукції пубертату у дівчаток використовують трансдермальне введення естрогенів, у хлопчиків – тестостерон з коротким строком дії з подальшим переходом на андрогени тривалої дії.

ПСД називають появу деяких або всіх статевих ознак у дівчаток до 8 років та у хлопчиків до 9 років. Значно частіше зустрічається у дівчаток (10:1). ПСД може бути істинним (церебральним, зумовленим передчасною активацією секреції гонадотропін-рилізинг-гормона (ГнРГ) гіпоталамусом) та хибним (периферичним, зумовленим стероїдсекретуючою пухлиною статевих, надниркових залоз, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз).

Діагностика ПСД включає: з'ясування сімейного анамнезу, клінічний огляд з особливою увагою на ауксологічні показники та неврологічну симптоматику, визначення кісткового віку, співвідношення ЛГ/ФСГ, пролактину, ТТГ, тиреоїдних гормонів, ДГЕА-С, гормона росту, 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), статевих стероїдів, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх статевих органів, МРТ. Проба з трипторелином (синтетичним аналогом ГнРГ) дозволяє диференціювати центральне та периферичне ПСД.

Трипторелін використовують і для лікування центрального ПСД. Цей препарат виключає процес статевого дозрівання шляхом пригнічення секреції ЛГ та ФСГ і, відповідно, статевих стероїдів. Трипторелін показаний за таких умов:

– підтвердження гонадотропінзалежної (центральної) форми захворювання;

– швидке прогресування симптомів (кістковий вік на 2 та більше років перевищує номінальний, пришвидшення росту більше ніж на 2SD за минулий рік);

– менархе у дівчаток до 7 років та об'єм яєчок більше 8 мл у хлопчиків до 8 років.

Цільовий рівень ЛГ при лікуванні трипторелином – менше 3 Од/л. Закінчують лікування в 11 років.

Доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Олександр Максимович Приступюк розповів про вроджену дисфункцію кори надниркових залоз (ВДКН), що є однією з причин порушень репродуктивної здатності жінок.

Він нагадав, що ВДКН є генетично зумовленим захворюванням з аутосомно-рецесивним шляхом успадкування, що розвивається внаслідок порушень гідроксилювання стероїдів у циклі продукції гормонів надниркових залоз (кортизолу, альдостерону) з утворенням надлишку андрогенів. На сьогодні зареєстровано понад 180 мутацій гена CYP21A2, які можуть спричинити виникнення цього синдрому.

Класична форма ВДКН зазвичай маніфестує одразу після народження симптомами втрати солі та/чи порушеннями статевого

диференціювання (гермафродитизмом у дівчаток або передчасним статевим розвитком у хлопчиків). Ця форма ВДКН виникає при делеції гена з повною втратою ферментативної активності 21-гідроксилази, 3β-гідроксистероїддегідрогенази чи рідше – інших ферментів, що задіяні у секреції гормонів надниркових залоз.

Пізня (некласична, атипова) форма ВДКН виникає у разі зниження ферментативної активності на 50-80%. Клінічні прояви атипової форми ВДКН з'являються під час пубертату або у репродуктивному віці, часто після стресових ситуацій.

Внаслідок надлишку андрогенів спотворюється природний хід пубертату. Зокрема, першим проявом пубертату стає адренархе (статеве оволосіння) замість телархе. Завдяки анаболічному впливу андрогенів прискорюється ріст дівчини, але він досить швидко припиняється через окостеніння зон росту. Зовнішність дівчини втрачає характерні для жінки риси. Для дівчат з ВДКН характерні короткі ноги, вузький таз, широкі плечі. У жінок репродуктивного віку спостерігаються дисменорея, безпліддя, гірсутизм, вугровий висип. У таких пацієнток часто зустрічаються ожиріння, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до вуглеводів, полікістоз яєчників.

Безпліддя у жінок з атиповою формою ВДКН зумовлено кількома факторами:

– гіперандрогенія;

– підвищення вмісту прогестерону у крові, що призводить до дисменореї та ущільнення цервікального слизу, внаслідок чого утруднюється його пенетрація сперматозоїдами;

– високий рівень 17-оксипрогестерону у фолікулярну фазу циклу, що пригнічує здатність ендометрія до імплантації запліднених яйцеклітини (навіть у разі настання вагітності половина з них завершується самовільними викиднями).

Діагностика некласичної форми ВДКН включає збір анамнезу, клінічний огляд, УЗД надниркових залоз та яєчників, визначення рівня кортизолу, адренокортикотропного гормона, андрогенів, 17-ОП, концентрація якого зростає внаслідок блокування його перетворення на кортизол. Визначення 17-ОП рекомендовано здійснювати у зразках венозної крові, взятої в проміжку від 7.30 до 8.00 години ранку, що сприяє підвищенню діагностичної цінності дослідження.

Диференціювати пізню форму ВДКН слід із низкою патологічних станів, що характеризуються порушенням менструального циклу та здатності до запліднення,– синдромом гіперпролактинемії, гіпотиреозом, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) тощо.

Зокрема, синдром гіперпролактинемії при підвищенні рівня пролактину на 60% і більше від норми викликає дисменорею, а більше ніж на 140% – аменорею, спричиняє недостатність лютеїнової фази менструального циклу та ановуляцію. Визначається рівнем пролактину у крові.

Дисменорея та безпліддя розвиваються при гіпотиреозі, діагноз якого підтверджується понаднормовим збільшенням концентрації ТТГ в крові.

Для СПКЯ характерним є зростання співвідношення ЛГ/ФСГ, підвищення рівня антимюллерового гормона, концентрація якого відображає збільшення кількості антральних фолікулів у яєчнику. Діагноз уточнюється шляхом проведення УЗД яєчників.

Лікування некласичної форми ВДКН здійснюється дексаметазоном у добовій дозі 0,5 мг щоденно на ніч.

Доктор медичних наук, професор Наталя Борисівна Зелінська (ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України») присвятила доповідь синдрому гіперандрогенії (ГА) у дівчаток, приділивши особливу увагу СПКЯ.

Професор нагадала, що клінічні прояви ГА у дівчаток включають гірсутизм, вугровий висип, жирну себорею, ізольоване

пубархе (оволосіння лобка) в препубертаті, маскулінізацію фігури, гіпоплазію молочних залоз, порушення овариально-менструального циклу, алопецію, барифонію, гіпертрофію та вірилізацію клітора.

ГА може бути істинною (підвищення секреції андрогенів), рецепторною (підвищення активності 5α-редуктази в шкірі), транспортною (зниження продукції глобуліну, який зв'язує статеві стероїди) та ятрогенною.

Найбільш частою причиною ГА є СПКЯ (80% випадків) та ідіопатичний гірсутизм (15% випадків). Значно рідше ГА зумовлена пізнім початком ВДКН з дефіцитом 21-гідроксилази (5% випадків). Менше 1% випадків ГА припадає на класичну ВДКН, андроген-продукуючі пухлини яєчників та надниркових залоз, гіпертекоз яєчників (варіант СПКЯ) та інші ендокринні захворювання (гіперпролактинемія, синдром Кушинга, дефект метаболізму кортизолу, акромегалія).

СПКЯ зовні проявляється гірсутизмом, акне та андрогенною алопецією. При цьому захворюванні підвищується рівень як вільного, так і зв'язаного тестостерону крові. Одним із характерних симптомів СПКЯ є оліго- або ановуляція. Ановуляція може проявлятися у вигляді частих кровотеч з інтервалом менше 21 дня або ж навпаки – рідкими кровотечами з інтервалом, що перевищує 35 днів. Проте кровотеча може бути ановуляторною і при інтервалі 25-35 днів. Якщо інтервали кровотеч нагадують нормальну овуляцію, для діагностики ановуляції визначають рівень прогестерону в середині лютеїнової фази.

Діагностика СПКЯ у підлітковому віці становить певні труднощі. По-перше, нормальна фізіологія підлітка може імітувати ознаки СПКЯ, що нерідко призводить до діагностичних помилок. Олігоменорея зустрічається після настання менархе у дівчат з нормальним пубертатом, отже, вона не є специфічною для підлітків із СПКЯ. Ановуляторні цикли можуть бути у 85% менструальних циклів протягом першого року після менархе, у 59% протягом третього року і 25% – до 6 років. Вони пов'язані з більш високими рівнями в сироватці крові андрогенів та ЛГ. Доцільно розцінювати наявність постійної олігоменореї або аменореї як ранній симптом СПКЯ, якщо вона зберігається через 2-3 роки після менархе.

По-друге, акне є частим станом у здорових підлітків, тому не має використовуватись ізольовано для свідчення на користь ГА та СПКЯ.

По-третє, гірсутизм може розвиватися повільно та бути менш вираженим, ніж у дорослих, тому шкала оцінки гірсутизму Femman-Gallwey у підлітків має менший рівень точності. СПКЯ – найчастіша причина гірсутизму, але наявність гірсутизму не завжди передбачає овуляторну дисфункцію. Необхідно також пам'ятати, що різка поява та швидке прогресування гірсутизму зустрічається при синдромі Іценка-Кушинга, пухлинах надниркових залоз, пухлинах яєчників, вродженій дисфункції кори надниркових залоз.

По-четверте, немає чітко визначених нормальних граничних рівнів андрогенів у підлітків. До того ж відомо, що ожиріння посилює гіперандрогенію і значна частина дівчаток з ожирінням без СПКЯ мають підвищений рівень андрогенів у пубертатний період.

По-п'яте, Роттердамські ультрасонографічні критерії СПКЯ не підтверджені для підлітків. Мультифолікулярні яєчники вважаються характерною ознакою нормального пубертату, їх іноді складно відрізнити від полікістозних яєчників. Морфологічно ознаки СПКЯ можуть виявлятись у 20-35% дівчат із нормальним менструальним циклом. Водночас є хворі з СПКЯ без характерних морфологічних ознак при УЗД.

Терапія першої лінії СПКЯ за наявності надмірної маси тіла/ожиріння полягає у зміні способу життя з обмеженням калорійності харчування та введенням у розклад занять фізичними вправами. За наявності метаболічного синдрому чи порушення толерантності до глюкози рекомендується призначення метформіну. Початок призначення гормональних контрацептивів у ранньому підлітковому віці є спірним питанням, оскільки існує мало доказів, аби включити їх до рекомендацій. Можливе їх призначення до менархе у дівчат, у яких є клінічні та біохімічні докази ГА з наявністю передчасного пубертату. У випадку аменореї та підозри на СПКЯ після виключення інших причин первинної аменореї використання гормональних контрацептивів можна розглянути у пацієнток з доведеною ГА, які досягли статевої зрілості до 4-5-ї стадії за Таннером, коли менархе вже мало відбутися.

Оптимальну тривалість лікування метформіном та гормональними контрацептивами не визначено.

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету Вікторія Федорівна Нагорна розповіла про роль ГА як причини безпліддя та невиношування вагітності й висвітлила основні підходи до ведення таких пацієнток.

Доповідач зазначила, що ГА є причиною 60-74% випадків ендокринного безпліддя та 32% – невиношування вагітності. При цьому ГА надниркового ґенезу (ВДКН, класична та атипова форма) є причиною 30% випадків невиношування вагітності, а ГА яєчникового ґенезу (СПКЯ) – 12%. Проте найбільш часто (58% випадків невиношування) зустрічається змішана форма ГА (причиною такої ГА, як правило, є стрес) (В.М. Сидельникова та співавт., 2010).

Для виявлення надниркової ГА слід визначати рівні ДГЕА, ДГЕА-С, 17-ОП. У разі підозри на яєчникову ГА діагностичний пошук слід розпочинати з визначення рівня тестостерону (загального та вільного).

Важливу роль у діагностиці відіграє УЗД. Склерополікістозні яєчники (великі за розміром, зі склерозованою білковою оболонкою, атрезованими фолікулами під капсулою) характерні для яєчникової форми ГА; мультикістозні (дещо збільшені, без склерозованої білкової оболонки, без збільшення строми) – для надниркової ГА.

Прегравідарна підготовка у разі надниркової ГА включає призначення дексаметазону в дозі від 0,125 до 0,5 мг/добу чи преднізолону в дозі 5-20 мг/добу (під контролем рівня 17-кетостероїдів (17-КС) у сечі або 17-ОП і ДГЕА в крові), полівітамінів та фолієвої кислоти. Інколи вагітність настає навіть після проведення дексаметазонової проби. У разі відсутності вагітності протягом 2-3 циклів до дексаметазону додають кломіфен у дозі 50 мг/добу з 5-го до 9-го дня циклу. Альтернативою глюкокортикоїдам є призначення комбінованих пероральних контрацептивів (КОК) з антиандрогенним ефектом з 5-го до 25-го дня циклу впродовж 2-3 циклів. Дексаметазон додається до КОК з третього циклу.

Підготовка до вагітності при яєчниковій формі ГА (СПКЯ) полягає насамперед у нормалізації маси тіла за допомогою редукційної дієти та призначенні метформіну. Для корекції гормональних порушень застосовують дидрогестерон по 10 мг двічі на добу з 14-го до 25-го дня циклу протягом 2-3 циклів, КОК з антиандрогенним ефектом. З метою стимуляції овуляції рекомендовано застосовувати кломіфен у дозі 100-150 мг з 5-го до 9-го дня циклу, в другій половині циклу – дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 14-го до 25-го дня циклу. В деяких випадках виправдане хірургічне втручання, ефективність якого сягає 65%.

У разі змішаної форми ГА рекомендовано зниження маси тіла, призначення дидрогестерону по 10 мг двічі на добу з 14-го до 25-го дня на фоні застосування дексаметазону 0,5 мг. В подальшому дексаметазон у дозі 0,125-0,5 мг приймають до нормалізації рівня 17-кетостероїдів. Стимуляцію овуляції проводять у наступному циклі за допомогою кломіфену в дозі 100-150 мг з 5-го до 9-го дня циклу. З 14-го до 25-го дня циклу призначають дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу. Також можна розглянути доцільність проведення хірургічного лікування.

Застосування кортикостероїдів під час вагітності при надниркової ГА є надзвичайно дискусійним питанням. Важливо розуміти, що небезпечними для дитини є не андрогени матері, а мутантний ген та власні андрогени плода. Отже, на етапі прегравідарної підготовки ми лікуємо матір, а на етапі вагітності – плід. Тактику лікування обирають залежно від статі плода та ризику розвитку захворювання (що визначається сімейним анамнезом та генетичним тестуванням). Зокрема, пренатальне лікування дексаметазоном проводять усім вагітним, починаючи з перших тижнів вагітності, за таких умов: у матері або батька наявний класичний варіант ВДКН; в анамнезі – народження дитини з такою патологією. Метою лікування є запобігання маскулінізації статевих органів дівчинки. У випадку чоловічої статі плода лікування не потрібне. Лікування здійснюється виключно дексаметазоном, оскільки саме цей препарат здатний проникати через плаценту і не викликати вад розвитку плода.

Слід зазначити, що пацієнткам з надниркової ГА під час вагітності не показані гестагени, оскільки рівні ендогенного прогестерону у них є достатніми або високими.

Вагітним із яєчниковою ГА до 20 тижнів вагітності показаний дидрогестерон.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***