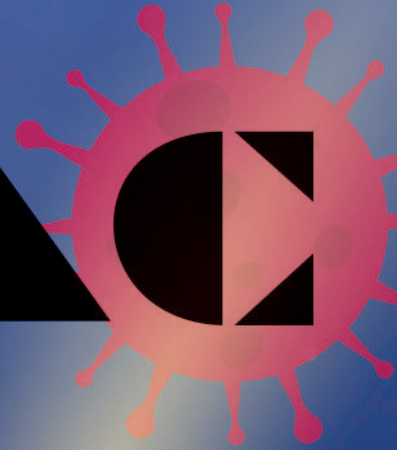


ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

D

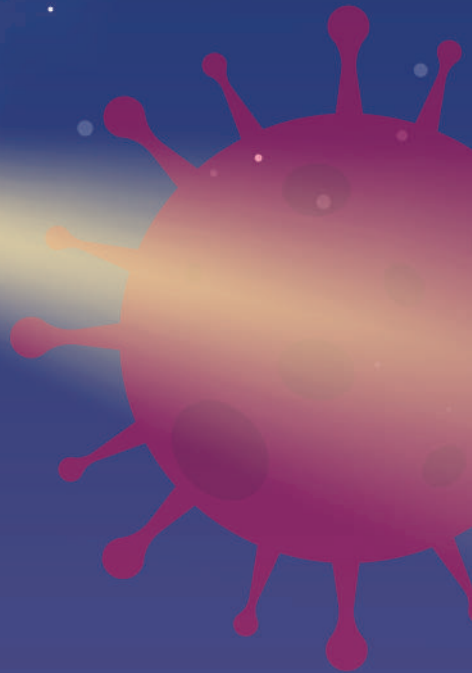
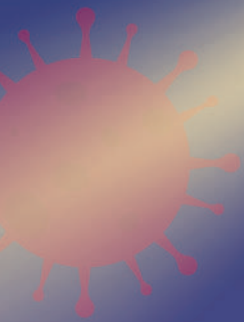


NO



№2 (X) 2021

ISSN 2304-6090 (Print)
ISSN 2415-7252 (Online)



ПРОГРАМА ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ

РОЗУМНИЙ СТАРТ

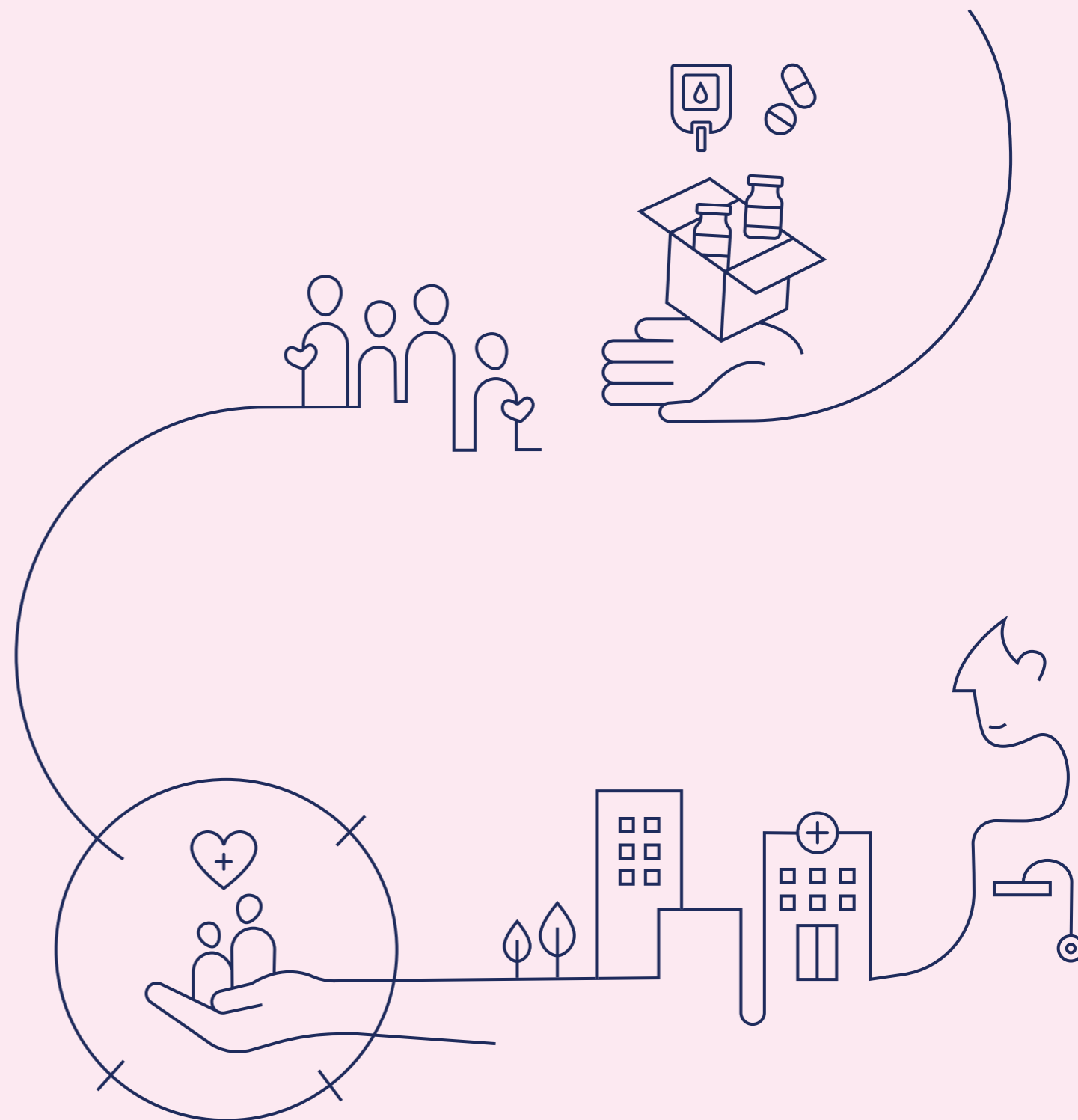
*Запитайте у вашого медичного
представника Ново Нордіск.*



* Ново Нордіск®.

ТОВ «Ново Нордіск Україна»,
вулиця Болсуновська, будинок 13-15,
01014, Київ, Україна,
тел.: (044) 389 44 00,
факс: (044) 389 44 01

UKR.TR.RYZ.14.12.2020



Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** **Еутирокс® 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена

пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/>. 2. Р.П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®, Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012, RUS-CIS/EUT/0520/0007

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Актовегін Розчин для ін'єкцій

Для внутрішньовенних, внутрішньом'язових і внутрішньочеревних ін'єкцій.
1 ампула по 10 мл містить 100 мг Актовегіну.
Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода.
Стерильно!
Зберігати при температурі до 25°C.
Зберігати в недоступному місці.
Перед застосуванням уникати впливу світла.
За рецептом.

Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах шемії. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Діюча речовина. Делротейнізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменцій, лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка), лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратації. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпечності та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чи ніг; зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподіл небажаних явищ. **Побічні реакції.** Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи

алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряк шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення, з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіптензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МДЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмБХ, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Такеда Австрія ГмБХ, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: +380 44 390 09 09, ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 www.takeda.ua



UA/AVG/0520/0027



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 2 (X) 2021

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

РЕКОМЕНДАЦІЇ

9 Рекомендації Американської діабетологічної асоціації 2021 щодо лікування пацієнтів з цукровим діабетом

16 Практичні рекомендації щодо зберігання препаратів інсуліну

І. О. Власенко, Л. Л. Давтян

ПЕРСПЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ: ПРЕПАРАТИ ТА СХЕМИ

25 Ефективність та безпечність інсуліну гларгін 300 Од/мл (Гла-300) у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл (Гла-100) у дітей та підлітків (від 6 до 17 років), хворих на цукровий діабет 1-го типу: результати рандомізованого контрольованого дослідження Edition Junior

*Томас Данне, Вільям В. Тамборлейн,
О. А. Малевський, Деніс Р. Франко,
Томоюкі Кавамура, Марек Деміссі,
Елізабет Німеллер, Армоні Гою,
Марек Вардецький, Тадей Баттеліно*

Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі РІНЦ (www.elibrary.ru)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Авраменко Т.В.
Аметов А.С. (Росія)
Амосова К.М.
Біссельс Г.Я. (Нідерланди)
Вдовиченко Ю.П.
Власенко М.В.
Глонті С. (Грузія)
Груп П. (Фінляндія)
Дразнін Б. (США)
Зербіно Д. Д.
Зіглер Д. (Німеччина)
Зіммет П. (Австралія)
Зозуля І.С.
Іванов Д.Д.
Караченцев Ю.І.
Кемплер П. (Угорщина)
Комісаренко С.В.
Кравчун Н.О.
Мищенко Т.С.
Саєнко Я.А.
Свиридова Н.К.
Нетяженко В.З.
Паньків В.І.
Полторак В.В.
Пиріг Л.А.
Сергієнко О.О.
Татарчук Т.Ф.
Тронько М.Д.
Харченко Н.В.
Чуприняк Л. (Польща)
Шестакова М.В. (Росія)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32а
e-mail: doms.vira@gmail.com

ЗАСНОВНИК
Українська діабетологічна асоціація

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ № 24095-13935ПР

Підписано до друку: 21.04.2021 р.

Замовлення: №16 від 21.04.2021 р.

Сукупний наклад: 5300

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право регулювати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами. Знаком ■ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.



Метформіну

1000 мг

850 мг

500 мг



ЗМЕНШУЄ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ^{1,2}



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



СТИМУЛЮЄ СЕКРЕЦІЮ ІНСУЛІНУ³

Глімепіриду

4 мг

3 мг

2 мг



ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Регістраційне свідоцтво МОЗ України № 18164/01/01, ПРД/18164/01/02 за ПРД/18164/01/03 від 26.06.2020.

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

1. Daniel J. Sansome, Geog Xia, Simon Vestfeld, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Nozra T. Sharrab, El-Shaimaa F. Arafa. (2018) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

Зміст

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 39 Метаболічна хірургія в лікуванні ожиріння
*І. М. Тодуров, Б. М. Маньковський, Я. А. Саєнко,
О. В. Перехрестенко, О. І. Плегуца, О. М. Бака,
О. О. Калашніков, С. В. Косюхно, О. А. Потапов*
- 47 Віддагліптин: світовий погляд на молекулу
і новітні рекомендації
М. С. Черенько, Б. М. Маньковський

ПОДІЇ

- 52 Резолюція Експертної наради на тему
«Нові наукові дані по емпагліфлозину
та невикористані можливості для пацієнтів
з цукровим діабетом 2-го типу»

ЛЕКЦІЇ

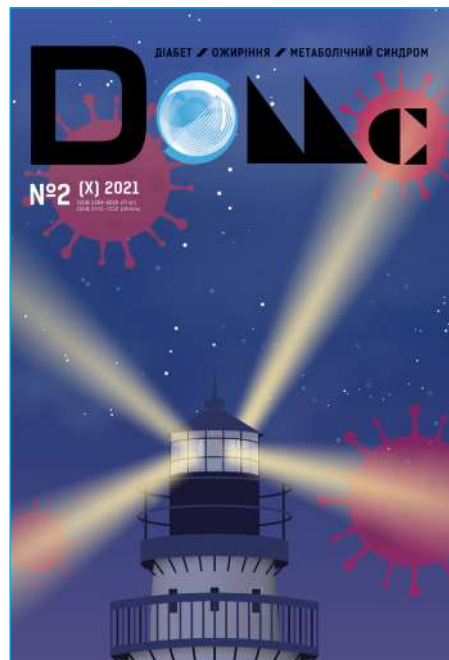
- 58 Механізми генетичних та аутоімунних
порушень при цукровому діабеті 1-го типу
В. С. Нагібін, Я. А. Саєнко, Б. М. Маньковський
- 64 Продіабетичні антитіла – актуальні підходи
до стандартизації лабораторних досліджень
М. І. Бобрик, В. М. Резніченко, І. В. Сідорова

ПРЕС-РЕЛІЗ

- 71 Інноваційний препарат для лікування
цукрового діабету 2-го типу Ксалтофай
виробництва компанії Ново Нордіск став
доступним в Україні

РОМАН З МЕДИЦИНОЮ

- 74 «На что жалуется?», обрані розділи
Н. О. Магазаник



Обкладинка науково-медичного журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної діабетології» та символізує світло й надію у пошуках методів подолання пандемії Ковід-19.

ВІТАГАМА® D₃ 5600

1 таблетка на тиждень!¹

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму²
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів²
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему²

ВІТАГАМА® D₃ 5600

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток = 33,6 г (г)



НОВИНКА!

1. Листок-вкладиш до використання для споживача Вітагама® D₃ 5600.
2. В. Поворознюк, П. Плудовські «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування».

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА® D₃ 5600. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнезії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймають 1 таблетку раз на тиждень. Вітагама® D₃ 5600 споживається під час будь-якого прийому їжі з достатньою кількістю води, без розжовування. Тривалість прийому залежить від рівня вітаміну D у крові. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні проконсультуватися з лікарем. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ,
вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



Дізнайтеся більше на сайті
vitagama.com.ua



Дорогі колеги!

У новому номері журналу ми намагалися звернути увагу на деякі нові питання лікування пацієнтів з цукровим діабетом.

Ми пропонуємо до Вашої уваги фундаментальну статтю, підготовлену в співдружності діабетологів, сімейних лікарів і хірургів, яка присвячена сучасним можливостям метаболічної хірургії в лікуванні хворих з ожирінням і цукровим діабетом. Сподіваємося, що Вам буде цікава публікація, присвячена розкриттю механізмів генетичних та аутоімунних порушень при цукровому діабеті 1-го типу, яка також підготовлена спільно фахівцями в галузі експериментальної та клінічної медицини. Також, як завжди, ми публікуємо матеріали, що висвітлюють сучасні можливості лікування діабету за допомогою нових класів цукрознижувальних препаратів.

Ми дуже сподіваємося, що зможемо найближчим часом зустрітися з Вами, шановні колеги, на засіданнях щорічної конференції Української діабетологічної асоціації, на яку ми Вас запрошуємо.

Найкращих побажань та до зустрічі!

Борис Маньковський

Щиро ваш
Борис Маньковський

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

• Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*

• Доведений захист СС системи**†

СІНДЖАРДІ®

• Комбінація переваг Джардінса® з метформіном в 1 таблетці²

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НСІ)

* У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням¹

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1, 2}. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™. Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2020 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, січень 2021 р.

† 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).

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. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими 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»***. Спосіб застосування та дози***. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном****. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. Р.П. № UA/14980/01/01, UA/14980/01/02. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. ****Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. 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 (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку 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. 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. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканину гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «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), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»****). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Р.П. № UA/15722/01/01 — таблетки 12,5 мг/1000 мг. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина або «Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е.», Греція. Категорія відпуску. За рецептом. ****Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com. 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 електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenheim.com.

PC-UA-100476 Metabolism SYNJARDY-05.20
Представництво «Берінгер Інгельхайм ПЛВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел. (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**

D₃ Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтменер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів)



потім

1 капсула
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Рекомендації Американської діабетологічної асоціації 2021 щодо лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Американська діабетологічна асоціація (АДА; American Diabetes Association, ADA), яка щорічно починаючи з 1989 року оприлюднює свої Рекомендації щодо лікування пацієнтів із цукровим діабетом, на початку 2021 року опублікувала оновлену версію цього документа.

Нижче ми пропонуємо огляд деяких найважливіших нових положень, що містяться в цій версії Рекомендацій. Детальніша інформація доступна англійською мовою на сайті АДА за посиланням: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S4.

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом в контексті ширших завдань охорони здоров'я населення

В новій версії Рекомендацій АДА приділено більшу увагу соціальним детермінантам здоров'я людей із цукровим діабетом. Автори відзначають значний вплив на контроль захворювання, ризик його ускладнень і смертність пацієнтів низки соціально-економічних факторів, як-от недоступність здорової їжі, безпритульність, фінансові обмеження, відсутність соціальної підтримки тощо, і закликають лікарів брати їх до уваги при прийнятті клінічних рішень.

Також у новій редакції настанов АДА уперше вжито таке поняття як пов'язане з витратами недотримання пацієнтом приписаного лікування.

Класифікація і діагностика діабету

Новим у цьому розділі Рекомендацій є визначення ще одного різновиду цукрового діабету 1-го типу – латентного автоімунного діабету у дорослих (ЛАДА). Виділення ЛАДА як окремої категорії, вважають автори Рекомендацій, підвищуватиме обізнаність лікарів стосовно можливості автоімунної деструкції β -клітин не тільки у дітей, а й у дорослих. Ширше використання цього терміну також сприятиме чіткішому розрізненню ЛАДА і цукрового діабету 2-го типу, що має велике значення, адже ЛАДА пов'язаний зі значно

вищим ризиком діабетичного кетоацидозу й істотно швидшим виникненням потреби в інсулінотерапії.

У новій версії Рекомендацій викладено чіткіші настанови щодо аналізу HbA1c для діагностики цукрового діабету в медичних установах за місцем проживання пацієнтів.

Цей розділ також містить рекомендації щодо обстеження з метою виявлення діабету і переддіабету у пацієнтів з ВІЛ, а також нові дані стосовно ранньої діагностики і лікування цукрового діабету, пов'язаного з муковісцидозом. Крім того, розширено підрозділ, присвячений посттрансплантаційному цукровому діабету.

Вакцинація

Темі щеплення пацієнтів із цукровим діабетом у новій редакції настанов присвячено значно більше уваги, ніж у попередніх версіях цього документа. Зокрема нові стандарти АДА настійно рекомендують для пацієнтів із цукровим діабетом, які не мають протипоказань, такий перелік щеплень:

- проти гепатиту В (усім пацієнтам віком <60 років; віком ≥ 60 років – якщо це доцільно);
- проти вірусу папіломи людини (всім пацієнтам віком ≤ 26 років; віком 27–45 років – якщо це доцільно);
- проти грипу (усім пацієнтам; не рекомендовано використання живої ослабленої вакцини);

- проти пневмокока (окрім імунокомпрометованих осіб, усім пацієнтам віком 19–64 роки, віком ≥ 65 років – якщо це доцільно);
- проти правця, дифтерії, кашлюку (всім пацієнтам; вагітним показано введення додаткової дози);
- проти оперізувального герпесу (пацієнтам віком ≥ 50 років).

На думку авторів настанов АДА, запобігання інфекціям шляхом вакцинування знижує не тільки захворюваність, а й кількість шпиталізацій, у такий спосіб зменшуючи ризик захворювання на COVID-19.

Експерти АДА настійливо рекомендують усім пацієнтам із цукровим діабетом вакцинацію від COVID-19 і припускають, що це щеплення, найімовірніше, надалі увійде у їхній план рекомендованих щорічних щеплень.

Глікемічні цілі

Якщо раніше чи не єдиним достовірним параметром контролю ефективності цукрознижувального лікування був рівень глікозильованого гемоглобіну, то в оновлених рекомендаціях АДА дозволяє використовувати для контролю не тільки HbA1c, а й інші глікемічні показники. У дорослих пацієнтів із цукровим діабетом (окрім вагітних) глікемічними цілями відтепер можуть бути такі параметри безперервного моніторингу глікемії (БМГ), як-от час у терапевтичному діапазоні, а також час вище та нижче діапазону.

Також зазнали змін рекомендації стосовно частоти глікемічної оцінки та цільових рівнів. Експерти АДА пропонують:

- оцінювати глікемічний статус (рівень HbA1c або інші глікемічні показники) принаймні двічі на рік у пацієнтів, які досягли цілей лікування та мають стабільний глікемічний контроль;
- оцінювати глікемічний статус принаймні раз на три місяці або (за потреби) частіше у пацієнтів, які не досягли цілей терапії;
- вважати прийнятним для дорослих пацієнтів із цукровим діабетом (окрім вагітних) цільовий рівень HbA1c $<7\%$, за відсутності у них значної гіпоглікемії;
- за застосування для глікемічної оцінки методу БМГ вважати валідним цільовий

показник часу в діапазоні $>70\%$, а часу нижче діапазону – $<4\%$.

Сучасні технології контролю діабету

На відміну від попередніх редакцій, нові Рекомендації АДА формулюють об'єднані настанови стосовно безперервного моніторингу глікемії (БМГ) для пацієнтів різного віку з цукровим діабетом 1-го і 2-го типу, які отримують інсулінотерапію в режимі багаторазових щоденних ін'єкцій, безперервних підшкірних інфузій або в інших формах.

Аналогічним чином у новій редакції документа об'єднано й настанови щодо використання інсулінових помп. Експерти АДА наголошують, що цей метод слід розглядати як прийнятний варіант доставки інсуліну для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й іншими формами діабету, а не тільки для пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу.

В новій версії Рекомендацій приділено більше уваги проблемі небажаних шкірних реакцій при застосуванні БМГ, як-от контактний дерматит (алергічний або як реакція на подразнення), зумовлений кріпленням пристрою до шкіри. У випадку дерматологічної реакції експерти АДА пропонують виконати алергологічну пластирну пробу для уточнення її причини, а також розглянути інші варіанти кріплення сенсорів, зокрема імплантовані датчики.

Сучасні технології контролю діабету, як зазначають автори настанов АДА, можуть бути корисним інструментом під час пандемії COVID-19. Відповідно до ухваленого 2020 року рішення Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) у США дозволено використовувати системи БМГ для спостереження за шпиталізованими пацієнтами з цукровим діабетом. Автори документа наголошують на важливості цього рішення, яке дає змогу зменшити залучення медичного персоналу до контролю рівня глюкози та використання засобів індивідуального захисту. Експерти АДА також припускають, що з часом БМГ може стати рутинним методом моніторингу шпиталізованих пацієнтів із цукровим діабетом.

Ведення пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням

Нова версія настанов АДА доповнена концепцією такого спілкування лікаря з пацієнтом, яке зорієнтоване на індивідуальність останнього. Складаючи індивідуальний план корекції маси тіла пацієнта, лікар, як рекомендують експерти АДА, має уникати оцінок його поведінки й переконань. Водночас оновлені Рекомендації приділяють більше уваги питанню про те, як втрата зайвої ваги впливає на стан здоров'я пацієнта, а також міркуванням про вплив на ожиріння соціальних чинників. Крім того, в новій версії Рекомендацій детальніше обговорено ефективність і безпечність різних методів фармакотерапії ожиріння.

Фармакологічні підходи до корекції глікемії

Експерти АДА рекомендують застосовувати до визначення належного фармакологічного методу корекції рівня глюкози пацієнтоцентричний підхід до визначення належного методу контролю рівня глюкози в крові. Це означає, що слід враховувати ефективність і ключові індивідуальні фактори пацієнта, як-от:

- 1) важливі супутні захворювання, передовсім серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу й наявність факторів їхнього ризику, хронічна хвороба нирок і серцева недостатність;
- 2) ризик гіпоглікемії;
- 3) вплив на масу тіла;
- 4) побічні ефекти;
- 5) вартість лікування; а також
- 6) побажання пацієнта.

На тлі будь-якого обраного методу фармакологічної терапії слід робити наголос на коригуванні способу життя, що поліпшує здоров'я.

Експерти АДА 2021 року також відзначають, що для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу як терапію першої лінії і далі рекомендовано застосовувати метформін у поєднанні зі зміною способу життя. Метформін – ефективний, безпечний та недорогий препарат, і він може зменшити

ризик серцево-судинних подій та смерті. Порівняно з препаратами сульфонілсечовини метформін як терапія першої лінії справляє позитивний вплив на корекцію рівня HbA1c, маси тіла і зниження серцево-судинної смертності. Прийом метформіну рекомендовано розпочинати одразу після діагностування діабету 2-го типу, якщо у пацієнта немає протипоказань. Для багатьох пацієнтів достатнім методом глікемічного контролю є монотерапія метформіном у поєднанні з змінами способу життя.

Що стосується призначення метформіну дорослим пацієнтам з діабетом 1-го типу, то експерти АДА відзначають, що він незначною мірою знижує масу тіла і рівні ліпідів, однак не поліпшує показник HbA1c.

Супутні захворювання

Очевидно, що останнім часом у веденні пацієнтів з цукровим діабетом зміщуються акценти: лікарі дедалі більше уваги приділяють не лише глікемічним цілям, а й здоров'ю серця та нирок. Відтак стандарти АДА 2021 вносять зміни в алгоритм цукрознижувальної терапії для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою хронічною хворобою нирок та серцевою недостатністю.

За певних обставин, зокрема у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями і хворобою нирок або з високим ризиком цих ускладнень АДА рекомендує розглянути доцільність застосування додаткових та / або альтернативних препаратів. Зокрема автори Рекомендацій підтверджують наявність переконливої доказової бази щодо корисності для підтримання у пацієнтів з діабетом 2-го типу здоров'я серця і нирок двох типів препаратів, що знижують рівень глюкози – агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібіторів натрійзалежного ко-транспортеру глюкози 2 (іНЗКТГ-2). Відтак АДА рекомендує лікарям розглянути питання про призначення цих ліків для зменшення ускладнень зі здоров'ям, незалежно від рівня HbA1c чи вживання метформіну.

Також автори нових стандартів АДА відзначають, що деякі інгібітори іНЗКТГ-2

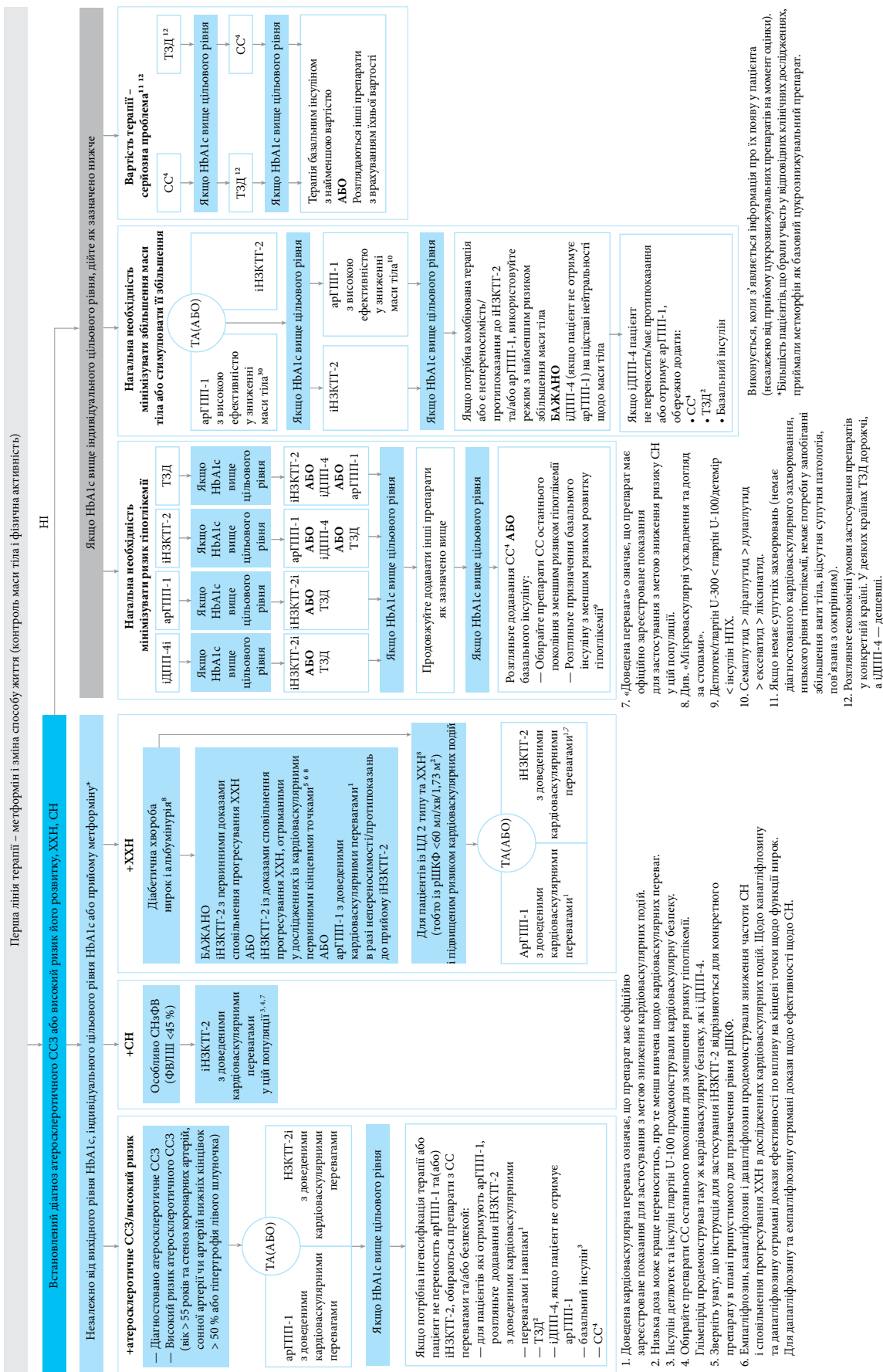


Рис. 1. Цукрознижувальна терапія при цукровому діабеті 2-го типу

Примітки: СС3 – серцево-судинне захворювання; ХХН – хронічна хвороба нирок; ІДПП-4 – інгібітор дипептидилпептидази-4; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкоколічного пептиду-1; СН – серцева недостатність; СНзФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ІНЗКТТ-2 – інгібітор нагрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; СС – сульфонілсечовина; ТЗД – тіазалідиніон.

підтримують здоров'я серця у людей, які не хворіють на діабет. Також було виявлено, що два препарати, що застосовуються для зниження високого артеріального тиску у пацієнтів з цукровим діабетом – а саме інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину – допомагають лікувати ішемічну хворобу серця.

Інсулінотерапія

Як відомо, основною проблемою ін'єкційної цукрознижувальної терапії є пошук оптимального балансу між ефективністю та безпекою.

Автори нової версії Рекомендацій підкреслюють переваги використання інсулінових pomp за типом закритої петлі (так званої штучної підшлункової залози, здатної в автоматичному режимі виявляти підвищений рівень глюкози і вводити потрібну дозу інсуліну).

Крім того, експерти АДА висловлюють стурбованість надмірним використанням базальної інсулінотерапії. За їхньою оцінкою, про надмірне використання базального інсуліну свідчать такі клінічні сигнали:

- доза базального інсуліну $>0,5$ МО/кг;
- значні коливання рівнів глюкози крові перед сном і зранку чи до та після прийому їжі;
- гіпоглікемія (усвідомлена чи несвідомо);
- висока мінливість проявів глікемії.

Наявність цих сигналів означає, що слід переглянути терапевтичний підхід, а саме додати до схеми лікування препарати – арГПП-1 або прандіальний інсулін. Порівняно з посиленими схемами інсулінотерапії застосування базального інсуліну в поєднанні з арГПП-1 справляє потужну цукрознижувальну дію й водночас зменшує ризик розвитку гіпоглікемії та протидіє збільшенню маси тіла.

Настанови АДА 2021 дещо видозмінюють схему ін'єкційної цукрознижувальної терапії, додаючи до неї оцінювання адекватності дози базального інсуліну, а також пропонуючи оновлені рекомендації щодо застосування арГПП-1 (відтепер рекомендовано не тільки додавати базальний інсулін до арГПП-1,

а й арГПП-1 до базального інсуліну, якщо раніше арГПП-1 не було призначено) (рис. 2).

Ведення пацієнтів літнього віку

Оновлені настанови АДА 2021 пропонують дещо жорсткіші цільові показники глікемічного контролю для пацієнтів із цукровим діабетом літнього віку (>65 років). За наявності незначних супутніх хронічних захворювань у пацієнтів літнього віку зі збереженими когнітивними функціями і дієздатністю цільовий рівень HbA1c має становити $<7,0$ – $7,5$ % (раніше – $<7,5$ %).

Також експерти АДА рекомендують лікарям розглянути доцільність використання у пацієнтів літнього віку технології БМГ для зменшення ризику гіпоглікемії. Підставою для цієї настанови стали переконливі результати ефективності систем БМГ у літніх пацієнтів, продемонстровані в дослідженні WISDM.

Діти і підлітки

В оновлених Рекомендаціях АДА приділено більше уваги соціальним чинникам здоров'я дітей і підлітків, зокрема оцінюванню таких критеріїв як доступність здорової їжі, наявність чи відсутність постійного житла, поінформованість із питань здоров'я, фінансові обмеження, а також суспільна чи громадська допомога і її значення для ухвалення рішень щодо лікування.

Нові настанови щодо фізичної активності осіб юнацького віку з діабетом 2-го типу і передіабетом визначають щонайменше 60 хвилин щоденної активності і тренування сили кісток і м'язів щонайменше 3 дні на тиждень.

Ведення вагітних пацієнок

Оновлені Рекомендації визначають жорсткіші глікемічні цілі для вагітних із раніше діагностованим цукровим діабетом 1 та 2-го типу.

- глюкоза крові натще – $3,9$ – $5,3$ ммоль/л (раніше – $<5,3$ ммоль/л);
- глюкоза крові через 1 год після прийому їжі – $6,1$ – $7,8$ ммоль/л (раніше – $<7,8$ ммоль/л);

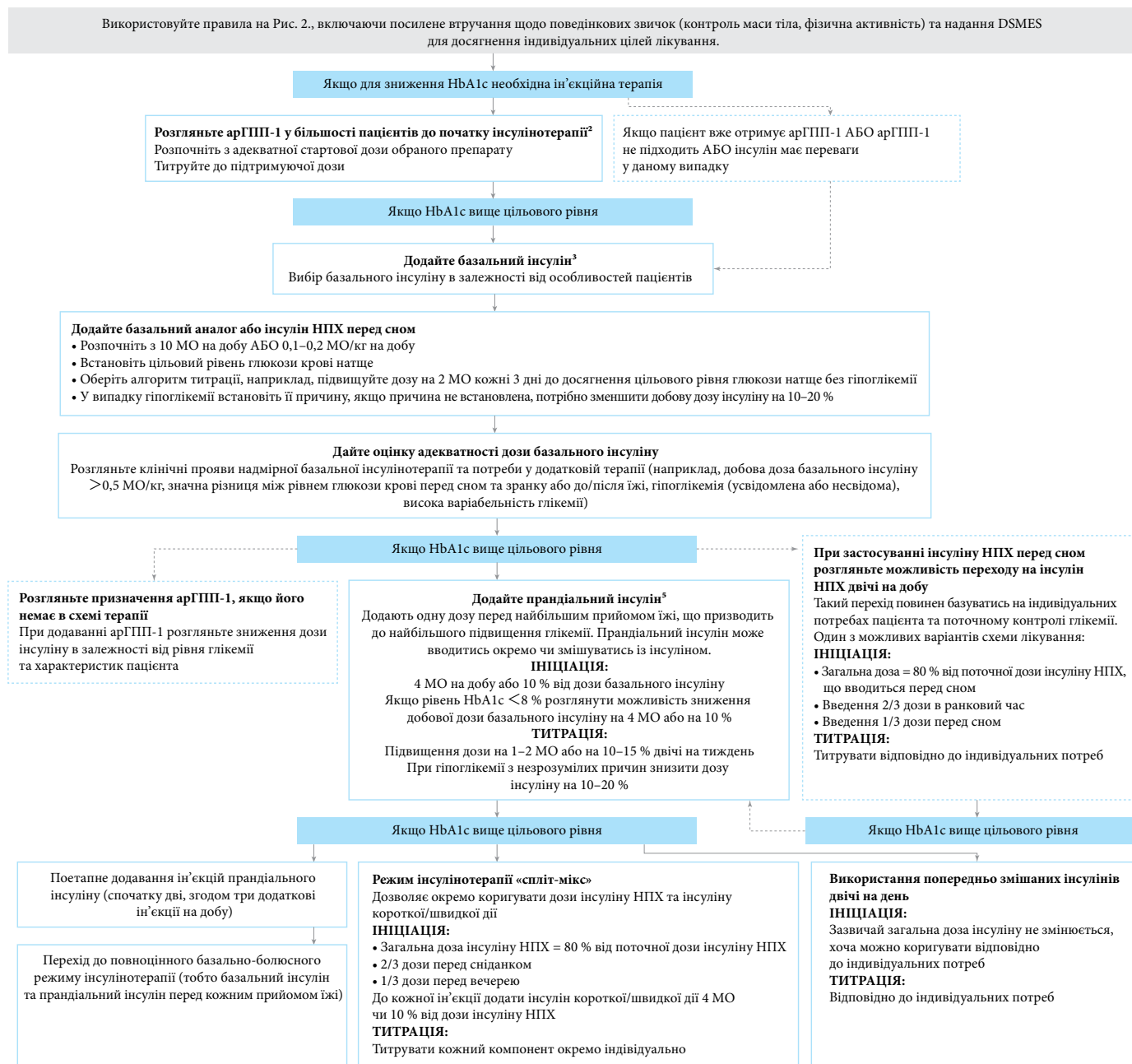


Рис. 2. Інтенсифікація ін'єкційної терапії

Примітки: Розгляньте інсулінотерапію як ітерацію першого ряду, якщо є ознаки значного катаболізму, виражених симптомів гіперглікемії, рівень HbA1c > 10 % (86 ммоль/моль) або рівень глікемії натще більш ніж 16,7 ммоль/л (300 мг/дл), є підозра на ЦД 1-го типу. При виборі аргППП-1 врахуйте потреби пацієнта, необхідне зниження рівня HbA1c, ефективність щодо зменшення маси тіла, частоту ін'єкцій. Якщо існує кардіоваскулярна патологія, розгляньте аргППП-1 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Прийнятними є як ін'єкційне, так і пероральне призначення аргППП-1. Для пацієнтів, які отримують аргППП-1 і базальний інсулін, слід розглянути фіксовані комбінації (наприклад, деглюдек/ліраглутид або гларгін/ліксісенатид).

Розгляньте перехід від вечірнього введення інсуліну НПХ до базального аналога інсуліну, якщо у пацієнта розвивається гіпоглікемія або пацієнт часто забуває застосовувати інсулін. Також можливо розглянути введення базального інсуліну тривалої дії в першій половині дня. Якщо необхідне додавання прандіального інсуліну до інсуліну НПХ, слід розглянути режим «спліт-мікс» чи попередньо змішані інсуліни для зменшення кількості ін'єкцій.

- глюкоза крові через 2 год після їжи – 5,6–6,7 ммоль/л (раніше – <6,7 ммоль/л).

Утім, що стосується вагітних із цукровим діабетом 2-го типу, яким рекомендована лише дієта, то до оцінки їх стану слід застосувати лише верхню межу діапазону. Для всіх вагітних із цукровим діабетом цільовий показник HbA1c не змінився і становить <6 % (для запобігання розвитку гіпоглікемії цю ціль може бути посунуто до <7 %).

Також у Рекомендаціях 2021 скориговано дози ацетилсаліцилової кислоти для профілактики гестозу в жінок із цукровим діабетом 1 та 2-го типу починаючи із 12–16 тижня

вагітності; відтепер вони становлять 100–150 мг/добу із зазначенням, що може бути прийнятною й доза 162 мг на добу. Крім того, в новій версії Рекомендацій уточнено цільові показники артеріального тиску (АТ) для вагітних із діабетом та артеріальною гіпертензією. Відповідно до нових доказових даних цільовий діапазон АТ у вагітних пацієнток із цукровим діабетом відтепер становить 110–135/85 мм рт. ст.

За матеріалами: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. January 01 2021; volume 44 issue Supplement 1. <https://doi.org/10.2337/dc21>

Практичні рекомендації щодо зберігання препаратів інсуліну

І. О. Власенко, Л. Л. Давтян

Резюме

Біологічні термолабільні препарати, такі як інсулін, чутливі до впливу температури, світла тощо. Неправильне зберігання може призвести до розпаду інсуліну, що вплине на його здатність ефективно контролювати рівень глюкози в крові пацієнта. Тому зберігання інсуліну є важливим аспектом у забезпеченні його ефективності та безпеки. Визначаючи важливість зберігання інсуліну у кінцевого споживача – пацієнта, науковцями проводяться дослідження щодо ризику замерзання інсуліну в побутових холодильниках. Встановлено, що інсуліни дуже часто зберігалися поза рекомендованим діапазоном (від +2°C до +8°C). Інсулін, який піддавався заморожуванню, не має повної активності та його використання призводить до неоптимального контролю глікемії. Особливо це важливо для молодих пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), які більш чутливі до змін активності інсуліну та для користувачів інсулінових помп. Правильне зберігання в домашніх умовах допоможе уникнути небажаних епізодів особам з ЦД. На підставі аналізу міжнародних стандартів, рекомендаційних документів, останніх наукових досліджень та Інструкцій із застосування інсулінів розроблені детальні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик впливу температури при зберіганні та на попередження даних ризиків. Рекомендації розроблені з позицій практичного застосування. Окремо сформульовані поради щодо зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблені для надання медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам з ЦД та для навчання в школах самоконтролю діабету.

Ключові слова: зберігання, інсулін, цукровий діабет, рекомендації.

Протягом останніх десятиліть захворювання на цукровий діабет (ЦД) набуло характеру неінфекційної епідемії і стало глобальною медико-соціальною проблемою людства [1].

В Україні близько 1,2 мільйона людей страждають на ЦД [2], з яких 198 692 пацієнта зареєстровано в електронному реєстрі та потребує забезпечення препаратами інсуліну (ПІ) (станом на 06.03.2018) [3].

Для лікування пацієнтів з ЦД, як 1-го типу, так і як частково 2-го типу, застосовують інсулінотерапію. Пацієнти використовують препарати інсуліну (ПІ) для лікування протягом усього життя, тому інсулін входить до списку основних лікарських препаратів ВООЗ [4].

І. О. Власенко, к. мед. н., доцент

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Л. Л. Давтян, д. фарм. н, проф.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Біологічні термолабільні препарати, такі як інсулін, чутливі до впливу температури, світла тощо. Неправильне зберігання може призвести до розпаду інсуліну, що вплине на його здатність ефективно контролювати рівень глюкози в крові пацієнта. Тому важливо виключити всі фактори, які можуть вплинути на контроль ЦД та призвести до різних негативних наслідків для здоров'я (кетацидоз тощо) [5, 6, 7]. Таким чином, зберігання інсуліну є важливим аспектом у забезпеченні його ефективності та безпеки.

Вимоги до температурного режиму ПІ повинні бездоганно виконуватися усіма учасниками ланцюга з постачання ПІ — виробником, перевізником, оптовим фармацевтичним підприємством (дистриб'ютором), аптечною установою, закладом охорони здоров'я, кінцевим споживачем (пацієнтом). Враховуючи термолабільність ПІ, Європейська Комісія та ВООЗ встановили правила щодо зберігання та транспортування інсуліну [8].

Тобто, зберігання ПІ в процесі виробництва, дистрибуції та зберігання в аптеках визначено нормативною документацією та контролюється відповідними процедурами, але й зберігання ПІ в побутових умовах теж має приділятися значна увага. Пацієнти зберігають вдома запас інсуліну, але неправильне його зберігання може вплинути на ефективність лікування.

На сьогодні мало досліджень про те, як зберігаються ПІ, коли вони переміщуються із контрольованого середовища аптеки. Актуальність проблеми підтверджує і результат опитування пацієнтів з ЦД в різних країнах, який показав проблеми з обізнаності щодо правильного зберігання інсулінів в побутових умовах [9]. Це не викликає подиву, так як пересічна людина не проходить спеціальних тренінгів, не має досвіду та знань, які мають спеціалісти промисловості та аптек. Вдома не використовують медичне обладнання для зберігання ПІ та не проводять моніторинг температури умов його зберігання. Окрім того, третина усіх лікарів-терапевтів повідомила, що вони ніколи не проходили навчання щодо зберігання інсуліну в рамках їх професійної підготовки [9].

На сьогоднішній день не існує гармонізованих інформаційно-навчальних матеріалів щодо зберігання інсуліну поза офіційною інструкцією виробника, як на міжнародному рівні, так і в Україні. Наприклад, Американська діабетологічна асоціація (ADA), Міжнародне товариство дитячого та підліткового діабету (ISPAD) надають практичні рекомендації щодо зберігання з різним рівнем деталізації, в тому числі і щодо терміну зберігання інсуліну [10, 11].

Тому розробка практичних рекомендацій щодо зберігання інсуліну з урахуванням сучасних наукових досліджень є актуальною.

Мета. Дослідити стан обізнаності пацієнтів з ЦД в Україні щодо умов зберігання ПІ. Сформулювати практичні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів.

Матеріали і методи дослідження

Проведено бліц-опитування пацієнтів з ЦД щодо умов зберігання ПІ, з використанням

методів математичної статистики. Для розробки рекомендацій проаналізовано документи різних країн щодо зберігання ПІ, офіційні джерела зареєстрованих в Україні лікарських засобів, Інструкції із застосування ПІ [12, 13] та результати останніх наукових досліджень. Застосовано методи бібліосемантичного, аналітичного, узагальнюючого аналізів.

Результати дослідження та обговорення

Опитування

Для попередньої оцінки обізнаності пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсуліну проведено бліц-опитування з використанням інформаційних технологій. В опитуванні взяли участь 86 людей з різних областей України, з яких 71 (82,6 %) пацієнт з ЦД застосовує інсулінотерапію (1-го та 2-го тип) та 15 батьків, які опікуються дітьми з ЦД (1-го тип). 8 (9,3 %) учасників опитування з ЦД (чи опікуються дітьми з ЦД) мають медичну/фармацевтичну освіту. 14 респондентів користуються для ін'єкцій інсуліновими шприцями, 68 – шприц-ручками та у 4 осіб встановлена помпа. Відповідно аналізу опитування, лише 41,9 % учасників вказали правильні діапазони температур, як для зберігання невідкритого інсуліну в холодильнику (+2°C–+8°C), так і при відкритті та використанні (+2°C–+30°C). Але всі учасники відповіли, що знають про необхідність зберігання запасу інсуліну в холодильнику (деякі вказали місце – на нижній полиці/на дверцях холодильника). 23 особи (26,7 %) зазначили, що періодично контролюють температуру в місці зберігання в холодильнику, але тільки 13 учасників опитування зберігають поряд з інсуліном побутовий термометр. На питання «чи знають про спеціальні сучасні прилади, за допомогою яких можна здійснювати моніторинг температури зберігання інсулінів» 18 (20,9 %) респондентів відповіли, що знають, але не використовують (відсутність на українському ринку, вартість, додаткові витрати, не вважають доцільним). На питання «зазначити умови та температуру, при

яких зберігаються інсуліни при використанні (після відкриття)» 76 осіб визначили – тільки «при кімнатній температурі», при цьому більшість не змогла вказати конкретно межі температур. Декілька респондентів зазначали про необхідність зберігання інсуліну, який використовується, у холодильнику, особливо в літній період (деякі відповіді включали «в холодильнику згідно інструкції»). На запитання «чи пов'язували випадки незадовільного контролю діабету з умовами зберігання» більшість респондентів відповіла «так», «так, можливо», але більше відповідей стосувалось можливого впливу підвищеної температури (деякі учасники конкретизували: «при відключенні/поломці холодильника», «перебували на сонці», «залишали в автомобілі» тощо). Щодо можливості впливу низьких температур, то майже всі опитувані зазначали, що піклуються про це під час доставки з аптеки додому (використовують спеціальні пристосування або просто держать препарати ближче до себе). Але тільки 42 (48,8 %) учасника знають про можливість замороження інсуліну при нормальній роботі побутового холодильника.

Всі респонденти підтвердили, що звертають увагу на термін придатності на початку використання флакону (одноразової шприц-ручки). Ніхто з опитаних, що використовують флакони, не записують дату початку використання флакону.

На питання «чи супроводжується відпуск інсулінів з аптек рекомендацією фармацевта» – тільки 5 відповідей було задовільних – фармацевти рекомендували швидко доставити інсулін додому, враховуючи високу температуру назовні.

Таким чином, попередньо опитування виявило недостатню обізнаність осіб з ЦД щодо зберігання інсуліну в побутових умовах. Не приділяється достатня увага можливості впливу низьких температур в побутових холодильниках при зберіганні інсуліну. Дане питання потребує подальшого вивчення з більш репрезентативною вибіркою учасників.

Аналіз офіційних та наукових джерел

Всі учасники ланцюгу «виробник – споживач» термолабільних препаратів зобов'язані

забезпечити їх транспортування та зберігання при температурі від +2°C до +8°C, моніторинг температури та сертифіковані (паспортизовані) холодильники та транспортні системи, що визначено рекомендаціями Належної дистриб'юторської практики (Good Distribution Practice) [14]. Аналогічні рекомендації щодо зберігання ПІ надає Адміністрація з харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) [15]. Інструкції з застосування інсуліну зазначають умови також при його використанні (після першого відкриття флакону). Можна зберігати ПІ при температурі від +2°C до +25°C або +30°C, але при цьому використання можливе протягом 4–8 тижнів (залежно від продукту та виробника ПІ).

Основний ресурс, в якому зазначені умови зберігання ПІ, це офіційні Інструкції із застосування лікарських засобів, що надають фармацевтичні виробники для конкретного препарату та лікарської форми.

Проведено детальний аналіз умов зберігання ПІ, найменування яких увійшли у «Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2021 року» (наказ МОЗ України від 26.02.2021 № 363, що відпускаються з аптек за системою реімбурсації).

Умови доставки ПІ з аптеки додому також потребують уваги та залежать від багатьох факторів: часу доби та періоду року; зовнішньої температури; тривалості доставки; виду транспортування; приладів для доставки; кількості, форми та упаковки інсуліну [16], про що пацієнт має бути проінформований. Для цього необхідно знати максимально допустимий час експозиції при різних температурах (якщо це зроблено одноразово, після чого ПІ кладуть у холодильник) [17]:

- від -20°C до -10°C не більше 15 хвилин;
- від -10°C до -5°C не більше 30 хвилин;
- від -5°C до +2°C не більше 2 годин;
- від +8°C до +15°C не більше 96 годин;
- від +15°C до +30°C не більше 48 годин;
- від +30°C до +40°C не більше 6 годин.

Визначаючи важливість зберігання термолабільних лікарських засобів (ЛЗ) у кінцевого споживача (пацієнта), науковцями

проводяться дослідження щодо ризику замерзання ІІ в побутових холодильниках. Але таких досліджень вкрай мало. Так, досліджувались умови зберігання ІІ після отримання їх пацієнтом: вивчали температуру в холодильниках у пацієнтів з ЦД в США та Європі. Встановлено, що ІІ дуже часто зберігалися поза рекомендованим діапазоном (від $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$). У 1 з 4 холодильників температура ІІ понизилася нижче температури замерзання. В середньому ІІ зберігалися при занадто холодній температурі один день на місяць [18].

Інсулін, який піддавався заморожуванню, не має повної активності, та його використання призводить до неоптимального контролю глікемії. Особливо це важливо для молодих пацієнтів з ЦД, які більш чутливі до змін активності інсуліну та для користувачів інсулінових помп. Зафіксовані випадки госпіталізації в лікарню при діабетичному кетоацидозі, що спричинено було застосуванням інсуліну, який був випадково заморожений [19]. Гіпоглікемія та кетоацидоз були поширеними серед пацієнтів, які неправильно зберігали інсулін всередині холодильника та неправильно обирали місця ін'єкції інсуліну [20]. Особам з ЦД правильне зберігання в домашніх умовах допоможе уникнути подібних епізодів.

Інше дослідження показало, що температура всередині побутових холодильників коливається з часом, і на різних полицях (відсіках) в одному холодильнику температура може сильно відрізнятись. Так, антиревматичні біологічні препарати, яким рекомендовано температурний діапазон від $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$, зберігалися лише половину часу зберігання (54,8 % часу) належним чином [21], і лише один із восьми антитіл з фактором некрозу пухлини зберігався правильно в холодильнику вдома [22].

Для повного розуміння температурного режиму зберігання ІІ необхідно навести деякі інші дослідження щодо впливу підвищеної температури та світла на його властивості. Так, якщо ІІ тримати в темному місці при кімнатній температурі, після року зберігання інсулін втратить тільки 10 % своєї активнос-

ті [23]. Дослідження в Індії продемонструвало, що ефективність інсуліну у флаконі, який використовувався, знизилася на 14 % при температурі $+32^{\circ}\text{C}$ та на 18 % при $+37^{\circ}\text{C}$ відповідно після 28 днів відкриття [24]. Взагалі термін придатності безпечного зберігання, який рекомендовано, більше базується на занепокоєнні щодо його стерильності, чим активності дії [25]. Зберігання ІІ при кімнатній температурі робить консерванти більш ефективними щодо знезараження бактерій, які можуть потрапити у флакон при повторному використанні для ін'єкцій [26].

Інше дослідження визначало вплив температури на стабільність базального інсуліну в картриджах через 28 днів після відкриття. Через 28 днів відсоток інсуліну, що зберігався в холодильнику ($+2^{\circ}\text{C}$ – $+8^{\circ}\text{C}$) при кімнатній температурі (середня температура $+29,7^{\circ}\text{C}$) чи інкубаторі ($+37^{\circ}\text{C}$), порівняно з контролем статистично значущим не був. Однак, спостерігалась тенденція до різної стабільності між прозорим аналогом інсуліну та суспензійним інсуліном NPH. Зроблено висновок, що температура до $+37^{\circ}\text{C}$ та незначне коливання температур не впливали на стабільність інсуліну в шприц-ручці, що використовується [27].

Цей висновок підтверджує останнє дослідження, що опубліковано у лютому 2021 р. Науковці вимірювали коливання температури між $+25^{\circ}\text{C}$ і $+37^{\circ}\text{C}$ при тропічних температурах (табор біженців Дагахал, Північна Кенія) протягом чотирьох тижнів. Результат вивчення біоактивності інсуліну у зразках, який зберігався при температурі, що коливалась протягом періоду використання, показав ідентичну біологічну активність зразків, що витримувались при $+2^{\circ}\text{C}$ – $+8^{\circ}\text{C}$. Дослідники припускають, що це дозволяє усунути бар'єр холодного зберігання під час використання [28].

Не має необхідності тримати ІІ в темному місці, оскільки він також добре зберігається при денному світлі (але не при сонячному світлі) [29, 30]. Проводилися дослідження щодо ефективного зберігання флаконів з інсуліном у напівпористому глиняному горщику, що містить воду в умовах

пустелі. Шість тижнів зберігання не спричинило явної втрати потенціалу та біодоступності інсуліну [31].

Рекомендації

Ендокринологи, сімейні лікарі, медсестри, лектори шкіл самоконтролю для осіб з ЦД та фармацевти при консультації можуть користуватися інформацією, яка наведена в Інструкціях до ЛЗ, але вона недостатня та часто не має практичних аспектів.

Враховуючи, що відповідальність за доставку ІІ з аптеки та їх зберігання вдома покладається на пацієнта, необхідно забезпечити обізнаність пацієнтів з цього важливого питання спеціалістами (лікарями, медсестрами, лекторами шкіл самоконтролю та провізорами, фармацевтами). Для цього необхідно мати чіткі та практичні рекомендації. Ці заходи сприятимуть забезпеченню гарантії якості ІІ.

Визначаючи важливість питання зберігання ІІ, рекомендації (настанови) щодо зберігання ІІ розробляють державні, муніципальні організації, професійні, пацієнтські асоціації [10, 11, 32, 33, 34] і навіть окремі лікарні [35].

Враховуючи актуальність останніх наукових результатів європейський регіон Міжнародної діабетичної федерації (IDF-Europe) опублікував інформаційний документ «Storage of insulin» (Зберігання інсуліну) для підвищення обізнаності щодо безпечного зберігання інсуліну та надав рекомендації

медичним працівникам, особам з ЦД та пацієнтським організаціям. Приводимо рекомендації працівникам охорони здоров'я, які мають освітній та клінічно-практичний компоненти (табл. 1) [34].

На підставі опрацьованих інформаційних електронних джерел [32–39] та Інструкцій до лікарських засобів інсулінів розроблено рекомендації для осіб з ЦД (табл. 2), які допоможуть оптимізувати процес зберігання ІІ, зокрема, і в домашніх умовах. Дані рекомендації доцільно використовувати при наданні медичної та фармацевтичної допомоги особам з ЦД, що буде сприяти забезпеченню належної якості ІІ та задовільному результату лікування.

Сучасні методи лікування та контролю захворювання дозволяють особам з ЦД вести активний спосіб життя, займатися спортом, подорожувати тощо. Тому доцільно мати поради для пацієнтів, що допоможуть забезпечити відповідні умови зберігання ІІ та контроль захворювання під час подорожі.

У 2020 році Європейський регіон Міжнародної діабетичної федерації (IDF-Europe) випустив інформаційний лист «Подорож та діабет» (Travelling and diabetes) [40], в якому звертається увага на різні аспекти, в тому числі, на зберігання інсуліну. Авторами сформульовано узагальнені практичні поради, які допоможуть зберегти інсулін під час подорожі (табл. 3) [37–42].

Таким чином, дуже важливо, щоб лікарі при наданні консультації та призначенні

Таблиця 1. Рекомендації працівникам охорони здоров'я щодо зберігання інсуліну

Рекомендації працівникам охорони здоров'я щодо зберігання інсуліну (IDF-Europe) [34]
<p>Освітня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При призначенні інсуліну лікарі повинні переконатись, що особи з ЦД усвідомлюють важливість правильних умов зберігання. • При відпуску інсуліну, провізори (фармацевти) повинні надавати особам з ЦД інформацію про важливість правильних умов зберігання. • Працівники охорони здоров'я повинні допомагати особам з ЦД у подоланні потенційного стресу, який спричинено боротьбою з цим ризиком, та підтримувати пацієнтів практичними порадами щодо зменшення цього стресу. • Працівники охорони здоров'я повинні інформувати осіб з ЦД про передові практики поза офіційною Інструкцією до препарату інсуліну. Сюди входить не тільки захист від підвищеної температури при транспортуванні інсуліну, але і захист від замерзання в побутовому холодильнику вдома.
<p>Клінічна практика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Враховуйте, що температура зберігання може бути фактором управління (лікування) глюкози в крові. • Коли пацієнти повідомляють, що вони вважають, що їх інсулін погано діє, потенційною причиною може бути вплив високих або низьких температур.

Таблиця 2. Рекомендації для осіб з цукровим діабетом, які застосовують інсулін

Рекомендації для людей з цукровим діабетом, які застосовують інсулін

- Уважно прочитайте Інструкцію до інсуліну, тому що деякі види ЛЗ мають свої особливості зберігання, які визначені виробником препарату.
- Флакони/картриджі з інсуліном, які зараз не використовуються, зберігайте в холодильнику при температурі від +2°C до +8°C до закінчення терміну їх дії, при цьому уникаючи прямого контакту флакона/картриджа з морозильним відділенням або накопичувачем холоду (зберігайте флакони/картриджі не надто близько до морозильної камери).
- Ніколи не застосовуйте інсулін, термін придатності якого закінчився. Завжди перевіряйте термін придатності на флаконі/картриджі з інсуліном. Рекомендовано позначати на етикетці дату першого використання флакона – це допоможе запам'ятати, коли припинити його використання.
- Не заморозуйте інсулін.
- Ніколи не застосовуйте інсулін, який піддавався температурі замерзання.
- Не піддавайте інсулін сильному холоду (низька температура), теплу (висока температура) чи прямому сонячному світлу, тому що це може змінити ефективність інсуліну.
- Зберігайте флакон інсуліну у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла.
- Після кожної ін'єкції на шприц-ручку знову надягніть ковпачок з метою захисту від світла.
- Не тримайте флакони/картриджі з інсуліном у бардачку автомобіля.
- Не зберігати шприц-ручку з інсуліном із прикріпленою голкою.
- Регулярно перевіряйте зовнішній вигляд вмісту флакону картриджа і не використовуйте препарат, якщо прозорий розчинний інсулін став каламутним (він повинен виглядати чітко) або якщо після струшування суспензії містить пластівці, або якщо частки білого кольору прилипають до дна або стінок флакона, утворюючи ефект морозного візерунка.
- Флакони/картриджі/попередньо наповнені шприц-ручки під час використання зберігайте при кімнатній температурі не вище + 30 °C (+25 °C) та викидайте через 4 тижні після відкриття (дивись Інструкцію, термін придатності може бути 5–8 тижнів).
- Деякі інсуліни під час використання (після першого відкриття) дозволено зберігати у холодильнику (від +2 °C до +8 °C), якщо кімнатна температура вище + 30 °C. Перед використанням інсулін потрібно дістати з холодильника та потримати його 1–2 години при кімнатній температурі. Майте на увазі, що введення холодного інсуліну може бути болючим, та дія препарату може затягнутися.
- При зберіганні інсуліну в холодильнику в домашніх умовах знайте, що може відбуватися коливання температури протягом певного часу, тому, можливо, термостат доведеться періодично регулювати, щоб знизити ризик впливу на інсулін низьких температур (що може зробити його менш ефективним).
- Звертайте увагу, що температура між полицями (відсіками) в одному холодильнику може сильно відрізнятися, тому перевірте температуру в місці зберігання. Тримайте термометр для вимірювання температури безпосередньо поруч з ліками.
- Зверніть увагу, що міні-холодильники зазвичай замерзають частіше, ніж великі побутові холодильники.
- Використовуйте герметичний контейнер для зберігання інсуліну всередині побутових холодильників, це зменшить перепад температури.
- Під час використання холодних контейнерів (пакетів) з льодом для транспортування інсуліну переконайтесь, що флакони/картриджі/попередньо заповнені шприц-ручки не знаходяться в безпосередньому контакті з пакетами льоду.
- Нарешті, якщо виникли сумніви щодо інсуліну, візьміть новий флакон/картридж/ попередньо заповнену шприц-ручку, щоб уникнути неприємних випадків.

інсуліну, а фармацевти — при відпуску його з аптеки, звертали увагу пацієнта на важливість правильних умов зберігання. Лектори шкіл самоконтролю обов'язково мають включати в програму навчання осіб з ЦД детальне пояснення аспектів зберігання інсуліну. Підвищення обізнаності серед людей з ЦД має здійснюватися позитивно та конструктивно. Це сприятиме зменшенню ризику впливу тепла, холоду, світла в побутових умовах зберігання інсуліну та допоможе пацієнтам досягти оптимальних результатів терапії та зменшити ризик негативних наслідків.

МОЗ України повинно сприяти узгодженому підходу між усіма учасниками про-

цесу надання медичної допомоги (лікарі, медсестри, лектори шкіл самоконтролю) та фармацевтичного супроводу (провізори, фармацевти) особам з ЦД, в тому числі з такого важливого питання, як зберігання ІІ. Цей аспект повинен бути включений на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медсестер, провізорів та фармацевтів.

Висновки

1. Опитування осіб з ЦД виявило недостатню обізнаність щодо зберігання інсуліну в побутових умовах. При зберіганні інсуліну не приділяється достатня увага

Таблиця 3. Рекомендації щодо зберігання інсуліну під час подорожі

Рекомендації щодо зберігання інсуліну під час подорожі
<ul style="list-style-type: none"> • Під час подорожі тримайте флакони/картриджі з інсуліном в картонних упаковках, у якомога прохолоднішому місці. • Під час подорожі літаком кладіть інсулін до ручної поклажі, ні в якому разі не здавайте інсулін у реєстровану поклажу. Перевірте свій інсулін після прибуття на безпеку. Якщо інсулін здається іншим або незвичним, негайно замініть інсулін. • Використовуйте герметичний контейнер при зберіганні інсуліну для захисту препарату від перепадів температури. • При неможливості забезпечити захист від впливу високої температури (відсутність холодильника, перебої електропостачання тощо) візьміть термос, в колбі якого можна зберігати інсулін, що щільно упакований в поліетилен, щоб вода не потрапляла у флакон. Якщо і це неможливо, загорніть інсулін у прохолодну мокру тканину та тримайте її вологою. • Ніколи не зберігайте інсулін у морозильній камері, на прямих сонячних променях (пляж) або в автомобілі. • Якщо Ви їдете далеко від дому чи закордон, візьміть щонайменше вдвічі обчисленої потреби інсуліну. • Переконайтесь, що термін придатності інсуліну, який пакуєте, буде відповідати тривалості подорожі. • Якщо подорожуєте із супутником, розділіть запаси інсуліну в ручній поклажі на випадок втраченої або викраденої ручної поклажі. • Завжди беріть запасну шприц-ручку (інсуліновий шприц) у разі пошкодження або втрати. • Візьміть (при можливості) запасний глюкометр, додаткову батарейку до приладу та достатню кількість тест-смужок. • Візьміть довідку від лікаря (ендокринолога), що Ви потребуєте лікування інсуліном для надання на вимогу (митниця, аеропорт тощо). • Якщо Ви користуєтесь інсуліновою помпою, не проходите крізь магнітні рамки. Попередьте обслуговуючий персонал аеропорту. • Майте при собі запас харчові продукти та цукор для попередження гіпоглікемії. • Майте при собі інформацію (картку), що хворієте на цукровий діабет, в якій зазначено телефони лікаря, родини, друзів. • Якщо подорожуєте в іншу країну, дізнайтесь адресу діабетичного центру, до якого можна звернутися у разі потреби. Корисними є контакти Діабетологічної асоціації в країні подорожі. • Попередньо поцікавайтесь, які заходи потрібно вжити залежно від кліматичних умов країни, куди Ви подорожуєте.

можливості впливу низьких температур в побутових холодильниках.

2. На підставі детального аналізу Інструкцій до ПІ, найменування, які увійшли до оновленого Реєстру референтних цін на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2021 року, узагальнено інформацію щодо умов зберігання інсуліну для практичного застосування у своїй діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
3. На підставі аналізу міжнародних стандартів, документів, останніх наукових досліджень та Інструкцій із застосування ПІ розроблені детальні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик

впливу температури при зберіганні та попередження даних ризиків. Рекомендації розроблені з позицій практичного застосування. Окремо сформульовані поради щодо зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблені для надання медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам з ЦД та для навчання в школах самоконтролю діабету.

4. Питання належного зберігання ПІ повинно бути включено на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медичних сестер, провізорів, фармацевтів та лекторів шкіл самоконтролю та в програмі шкіл самоконтролю діабету.

Література

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 9th edition. <http://www.diabetesatlas.org> Accessed February 15, 2021.
2. Маньковский Г.Б. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца. Медичні перспективи. 2018;18(2):46-52.
3. Кондрацька І.М. Реімбурсація препаратів інсуліну: аналіз даних реєстру 2018. <http://health-ua.com/article/40479-rembursatsya-preparatv-nsulnu-analz-danih-restru> Accessed February 20, 2021.
4. WHO Model List of Essential Medicines. https://www.who.int/selection_medicines/list/en/. Accessed February 15, 2021.
5. Storing Insulin. <https://www.iddt.org/about/living-with-diabetes/storing-insulin>. Accessed February 15, 2021.
6. Arpit B, Varun G, Prashant T, et al. Last mile delivery of cold chain medicines - challenges and recommendations. Indian J Pharm Biol Res. 2018;6(1):34-41.
7. Chandler C, Gryniwicz C.M., Pringle T, Cunningham F. Insulin temperature and stability under simulated transit

- conditions. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008;65(10):953-63.
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No.961, Annex 9; 2011. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf> Accessed February 15, 2021.
 9. Nitschke E, Heinemann L, Cartner A, et al. What Do Healthcare Professionals and People With Diabetes Know About Insulin Transport and Storage? A Multinational Survey. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2021;00(0):1-4.
 10. Heinemann L, Braune K, Carter A, et al. Insulin Storage: A Critical Reappraisal. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021;15(1):147-159.
 11. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. Bahendeka S, Kaushik R, Babu Swai A. et al. *Diabetes Ther* 2019;10:341-366.
 12. Державний реєстр лікарських засобів. <http://www.drzl.com.ua> Accessed March 02, 2021.
 13. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu> Accessed March 02, 2021.
 14. European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union. Commission guideline 2013. C. 343/01 - 343/14. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF> Accessed March 02, 2021.
 15. Food and Drug Administration's. <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/insulin>. Accessed March 02, 2021.
 16. Mahony P. What happens to insulin after it is dispensed? Material of 15 National Rural Health Conference 24-27 march, 2019 Tasmania.
 17. Майоров А.Ю. Мельникова О.Г. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. Москва, 2012,43с.
 18. Braune K, Kraemer LA, Weinstein J, et al, Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2019;21(5):238-244.
 19. Minuto N., Tambroni B., Vannati M., et al. Diabetic ketoacidosis caused by exposure of insulin to low temperature. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2010;12(9):745-746.
 20. Mirghani HO, Alatawi EF, Albelwi NM, et al. The site of insulin storage inside domestic refrigerators is associated with ketoacidosis and hypoglycemic episodes among patient with diabetes mellitus, in Tabuk City, The Kingdom of Saudi Arabia. *AMJ* 2019;12(12):350-355.
 21. Vlieland ND, Gardarsdottir H, Bouvy ML, et al. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. *Rheumatology*. 2016;55:704-709.
 22. de Jong M, Pierik M, Peters A, et al: Exploring conditions for redistribution of anti-tumor necrosis factors to reduce spillage: A study on the quality of anti-tumor necrosis factor home storage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:426-430.
 23. Ostman J., Andersson D. Diabetes mellitus in the book: *Drugs Swedish pharmaceutical company*, 1993.474p.
 24. Khurana G, Gupta V. Effect on Insulin upon Storage in Extreme Climatic Conditions (Temperature and Pressure) and Their Preventive Measures. *J Soc Health Diab*. 2019;7:6-10.
 25. Grajower MM, Fraser CG, Holcombe JH, et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care*. 2003;26(9):2665-2666.
 26. Rathod M., Saravolatz L., Pohlod D., et al. Evaluation of the sterility and stability of insulin from multidose vials used for prolonged periods. *Infect Control*. 1985;6:491-494.
 27. Kongmalai T, Preechasuk L, Junnu S, et al. The Effect of Temperature on the Stability of In-Use Insulin Pens DOI Exp Clin Endocrinol Diabetes. Published online: 2019-10-21.
 28. Kaufmann B, Boule P, Berthou F, et al. Heat-stability study of various insulin types in tropical temperature conditions: New insights towards improving diabetes care. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245372.
 29. Gregory R, Edwards S, Yateman NA. Demonstration of insulin transformation products in insulin vials by high-performance liquid chromatography. *Diabetes Care*. 1991;14 (1):42-48.
 30. Besser R. Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults: How to Become an Expert on Your Own Diabetes. CLASS PUBLISHING. Bridgwater, United Kingdom. 2009,400p.
 31. Arya S. C. Insulin storage in clay pot. *Annals of Saudi Medicine*. 2000;20:491-492.
 32. Guidelines for insulin storage and handling. <http://patientinfo.org.au/Resources/Guidelines%20for%20insulin%20storage%20and%20handling.pdf> Accessed February 12, 2021.
 33. Insulin storage and syringe safety. American Diabetes Association <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-storage-and-syringe-safety.html> Accessed February 12, 2021.
 34. Bahendeka S, Kaushik R, Babu Swai A, et al. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. *Diabetes Therapy*. 2019;10(2):341-366.
 35. Insulin Recommended Safe Practice Guidelines California Hospital Association Medication Safety Committee. https://www.calhospital.org/sites/main/files/file-attachments/tk_insulin_guidelines_rev_9-21-17_final.pdf]. Accessed February 12, 2021.
 36. Krämer L, Vlasenko I, Zayani A. Storage of insulin - IDF Europe awareness paper. <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/publications-and-resources/70-storage-of-insulin-idf-europe-awareness-paper.html> Accessed February 12, 2021.
 37. Kalra S, Kalra B. Storage of insulin in rural areas. *Journal of Academy of Medicinal Science*. 2012;2(2):86-89.
 38. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Diabetes. Task Force:2004,74p. <http://studyres.com/doc/8005614/practice-guidance-on-the-care-of-people-with-diabetes> Accessed January 20, 2021.
 39. Власенко Ю, Давтян ЛЛ, Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну. *Фармацевтичний журнал*. 2019;5:21-34.
 40. Travelling and diabetes. <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/publications-and-resources/76-travelling-and-diabetes.html> Accessed January 15, 2021.
 41. Traveling with insulin: How to keep it cool. <https://www.sweettrip.org/traveling-with-insulin/#INSULIN-STORAGE-RULES>: Accessed January 29, 2021.
 42. How to keep insulin cold while traveling: All you need to know! URL: <https://www.dreambigtravelblog.com/blog/how-to-keep-insulin-cold-while-traveling> Accessed January 30, 2021.

Інсулін Тожео СолоСтар



Тожео®

інсулін гларгін 300 ОД/мл

Новий рівень контролю цукрового діабету 1 типу у дітей



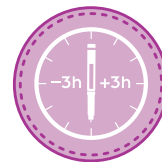
Тожео СолоСтар може забезпечити **ефективний контроль глікемії з меншим ризиком тяжкої гіпоглікемії***



Тожео СолоСтар може забезпечити **більш стабільний глікемічний профіль** протягом доби**^{2,3}



Уже доступний для Ваших пацієнтів із 6-річного віку⁴



Тожео СолоСтар може надати ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ **необхідну гнучкість⁴**

*проти інсуліну гларгін 100 ОД/мл ретроспективному метааналізі. **проти інсуліну гларгін 100 ОД/мл та дегludec 100 ОД/мл^{2,3}. ЦД – цукровий діабет. 1. Danne T, Matsuhisa M, Suseebach C, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1880-1885. 2. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemniak M, Guo H, Muehler-Bartmer I, Ahmann AJ. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):554-560. 3. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamic and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. Diabetes Metab 2018;44:15-21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл, РП №UA/14720/01/01, наказ МОЗ України №171 від 03.02.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Tojeo® SoloStar)^{***}

Регістраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), Наказ МОЗ України № 2467 від 30.10.2020, зміни внесено Наказом МОЗ України № 171 від 03.02.2021. **Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД. Інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД. Інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар у інтервали до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції.*** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. **Метаболічні та аліментарні розлади** – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): ліпіднепрофіля, нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): ліпоатрофія. **Порушення загального стану та реакції у місці введення** – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату, рідко ($\geq 1/1000$ до $< 1/10000$): набряк. **Упаковка***, № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразовий шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки в картонній коробці. Голики в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

***Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України № 2467 від 30.10.2020, з внесеними змінами від 03.02.2021, Наказом МОЗ України № 171. Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовуються за ліцензією shutterstock.com. ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Ефективність та безпечність інсуліну гларгін 300 Од/мл (Гла-300) у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл (Гла-100) у дітей та підлітків (від 6 до 17 років), хворих на цукровий діабет 1-го типу: результати рандомізованого контрольованого дослідження Edition Junior

Томас Данне, Вільям В. Тамборлейн, О. А. Малєвський, Деніс Р. Франко, Томоюкі Кавамура, Марек Деміссі, Елізабет Німеллер, Армоні Гою, Марек Вардецький, Тадей Баттеліно

Реферат

Мета. Порівняти ефективність та безпечність інсуліну гларгін 300 Од/мл (Гла-300) та інсуліну гларгін 100 Од/мл (Гла-100) у дітей та підлітків (від 6 до 17 років), хворих на цукровий діабет 1-го типу.

План і методи дослідження. EDITION JUNIOR — міжнародне, відкрите, порівняльне дослідження фази ІІВ на підтвердження не гіршого результату лікування, у паралельних групах. Пацієнтів було рандомізовано у відношенні 1:1 на групи, що приймали Гла-300 або Гла-100, у дозах, які титрували так, щоби рівень глюкози в плазмі крові під час самоконтролю становив 90–130 мг/дл (5,0–7,2 ммоль/л), за умови продовження попереднього введення прандіального інсуліну. Первинною кінцевою точкою була зміна показників HbA1c на 26 тижнів дослідження порівняно з початковим рівнем. Також оцінювалися зміни рівня глюкози в плазмі крові натще (ГПН), випадки гіпоглікемії, гіперглікемії з кетозом та небажані явища.

Результати. Серед 463 рандомізованих учасників (Гла-300, n = 233; Гла-100, n = 230) спостерігалось зниження середнього значення рівня HbA1c, встановленого методом найменших квадратів (СП), на 26 тижні дослідження порівняно з вихідним рівнем (-0,40 % [0,06%] в обох групах), а різниця середніх значень, визначених методом найменших квадратів, склала 0,004 % (95 % ДІ, від -0,17 до 0,18), що свідчить про не меншу ефективність за встановленої межі 0,3 % (3,3 ммоль/моль). Середнє значення зміни ГПН на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем було подібним в обох групах. Під час 6-місячного періоду лікування частота розвитку важкої або задокументованої (≤ 70 мг/дл [$< 3,9$ ммоль/л]) гіпоглікемії була схожою в обох групах. Частота розвитку важкої гіпоглікемії складала 6,0 % у групі Гла-300, та 8,8 % у групі Гла-100 (відносний ризик 0,68 [95 % ДІ 0,35–1,30]). Частота випадків гіпоглікемії будь-якої важкості з кетозом складала 6,4 % в групі Гла-300, та 11,8 % у групі Гла-100.

Висновки. Встановлено, що профіль безпеки та глікемічний контроль Гла-300 подібні до таких для Гла-100 при застосуванні в дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу та свідчить про те, що Гла-300 є прийнятним методом лікування таких пацієнтів.

Томас Данне

Дитяча лікарня AUF DER BULT, Ганноверська медична школа, Ганновер, Німеччина

Вільям В. Тамборлейн

Відділення педіатрії, Єльська школа медицини, Нью-Гейвен, штат Коннектикут

О. А. Малєвський

Відділення педіатрії, Башкирський державний медичний університет, Уфа, Російська Федерація

Деніс Р. Франко

Центр клінічних випробувань CPCLIN, Сан-Паулу, Бразилія

Жорсткий глікемічний контроль у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу може затримати розвиток або уповільнити перебіг мікрovasкулярних та макроваскулярних ускладнень [1, 2]. У дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу гіперглікемія може супроводжуватися змінами в сірій та білій речовині головного мозку [3, 4]. Також важливо знизити ризик гіпоглікемії через її зв'язок із такими ускладненнями як розлади автономної нервової системи, втрата свідомості, кома або судоми [5, 6], а в дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу — порушення просторової пам'яті та гострі ускладнення, включаючи синдром раптової смерті в ліжку [7, 8]. Окрім того, страх гіпоглікемії може спричинити тривожність та зміни в поведінці щодо самоконтролю, перешкоджати нормалізації рівня глюкози в крові та впливати на багато інших сфер життя пацієнтів та їхні сім'ї [9]. Тому оптимальна інсулінова терапія в дітей та підлітків повинна забезпечувати ефективний глікемічний контроль та мінімізувати ризик гіпоглікемії або гіперглікемії.

Інсулін гларгін 100 Од/мл (Гла-100) — це аналог людського інсуліну тривалої дії, дозволений для лікування дітей у США та Європі [10, 11]. Хоча тривала дія Гла-100 робить його ефективним для використання один раз на добу для більшості хворих на діабет, реєструвалися також випадки погіршення стану за 24 години після використання препарату пацієнтами із цукровим діабетом 1-го типу [12].

Інсулін гларгін 300 Од/мл (Гла-300) — це аналог базального інсуліну другого покоління з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями, порівняно із Гла-100 [13, 14]. В базових рандо-

мізованих контрольованих клінічних випробуваннях EDITION Гла-300 продемонстрував глікемічний контроль подібний до Гла-100 у дорослих із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, зниження ризику гіпоглікемії в дорослих із цукровим діабетом 2-го типу, і майже настільки ж — у дорослих із цукровим діабетом 1-го типу [15–20]. Також, тривалість дії Гла-300 виявилася довшою (понад 24 години), ніж у Гла-100, що може допомогти пацієнтам менше залежати від часу застосування препарату без необхідності робити ін'єкції двічі на день [13, 21].

Тому дослідження EDITION JUNIOR проводилося з метою порівняти ефективність і безпечність Гла-300 і Гла-100 у дітей та підлітків від 6 до 17 років із цукровим діабетом 1-го типу. Проведення досліджень у цій віковій групі є важливими для оцінки безпеки та врахування унікальних клінічних характеристик дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу, таких як інсуліночутливість та спроможності самостійно користуватися препаратом [3, 22].

План і методи дослідження

План дослідження

EDITION JUNIOR (NCT02735044) було міжнародним, відкритим, рандомізованим, порівняльним дослідженням фази IIIb, яке мало на меті порівняти Гла-300 і Гла-100 у дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу. Спостереження за пацієнтами проводилося у 105 клінічних центрах 24-х країн (Аргентина, Бразилія, Болгарія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Латвія, Македонія, Мексика, Польща, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Іспанія, Швеція,

Томоюкі Кавамура

Відділення педіатрії, Школа медицини Осацького університету, Осака, Японія

Марек Деміссі

Санofi, Франкфурт, Німеччина

Елізабет Німеллер

Санofi, Франкфурт, Німеччина

Армоні Гою

Санofi, Шії-Мазарен, Франція

Марек Вардецький

Санofi, Варшава, Польща

Тадей Баттеліно

Університетська дитяча лікарня та медичний факультет, Люблянський університет, Любляна, Словенія

Велика Британія та США). Дослідження складалося з 2-тижневого скринінгового періоду, 26-тижневого періоду лікування для оцінки ефективності та безпеки, додаткового 26-тижневого періоду продовження дослідження для оцінки безпеки та 4-тижневого періоду подальшого спостереження. Протокол дослідження було узгоджено відповідними незалежними комітетами з питань етики або інституційними наглядовими радами всіх клінічних центрів, що брали участь у дослідженні, та дотримано, відповідно до принципів, викладених у Гельсінській декларації та Керівництві з належної клінічної практики Міжнародної конференції з гармонізації.

Критерії включення та виключення

Критеріям включення відповідали діти та підлітки, віком від 6 до 17 років, що хворіли на цукровий діабет 1-го типу не менше 1 року та вже застосовували базальний інсулін та інсулін швидкої дії, рівень HbA1c яких був у межах від 7,5 % до 11,0 % включно (початковий критерій включення — HbA1c у межах від 7,5 % до 10,0 % включно — виправлено, щоби спростити набір учасників). Кожен із учасників надав усну або письмову інформовану згоду, а батьки або опікуни кожного із учасників надали письмову інформовану згоду відповідно до нормативних і правових вимог кожної з держав, звідки походили учасники.

До ключових критеріїв виключення відносилися: використання комбінованих препаратів інсуліну або застосування прандіального людського інсуліну за 3 місяці до початку дослідження, використання інсулінової помпи за 6 місяців до початку періоду спостереження або плани щодо її використання в наступні 6 місяців після скринінгу, прийом будь-яких глюкозознижуючих препаратів за 3 місяці до спостереження, застосування системних глюкокортикостероїдів протягом ≥ 1 тижня за 3 місяці до скринінгу, госпіталізація через діабетичний кетоацидоз або випадки важкої гіпоглікемії, що супроводжувалась судомним нападом або втратою свідомості, за 3 місяці до початку

спостереження, наявність інших важких або нестабільних, клінічно значущих розладів, не пов'язаних із діабетом, або психічних станів, що ускладнили би дотримання протоколу дослідження або завадили б адекватній оцінці досліджуваного лікарського засобу.

Рандомізація

Пацієнтів було рандомізовано у відношенні 1:1 на групи, що приймали Гла-300 (Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Франкфурт, Німеччина) або Гла-100 (Санофі-Авентіс). Рандомізацію провели на етапі скринінгу за рівнем HbA1c ($< 8,5$ % та $\geq 8,5$ %) та за віком (< 12 років та ≥ 12 років), щоби переконатися, що ≥ 30 % учасників будуть < 12 років.

Лікування

Гла-300 і Гла-100 призначалися для введення у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на день вранці або увечері, самостійно або за допомоги батьків чи опікунів. Після визначення часу введення препарат застосовувався щодня в один і той же час для дотримання інтервалу введення 24 години або близько того. Початкова доза Гла-300 або Гла-100 становила стільки ж, скільки медіана дози базального інсуліну за три дні до візиту оцінки вихідного рівня або, якщо базальний інсулін (наприклад НПХ-інсулін або інсулін детемір) застосовувався більше одного разу на день, початкова доза становила приблизно на 20 % менше медіани попередньої добової дози. Як зазначено в додатковій таблиці 1, доза кожного інсуліну підбиралася так, щоби самоконтрольований рівень глюкози в плазмі крові (СКРГП) натще становив 90–130 мг/дл (5,0–7,2 ммоль/л), та не виникало гіпоглікемії. Дози коригувались щотижня, але не частіше ніж кожні 3–4 дні, з метою завершити підбір дози протягом 6–12 тижнів. Під час дослідження застосування пацієнтами швидкодіючих прандіальних аналогів інсуліну продовжувалося. Початкова доза прандіального інсуліну була такою ж, як і вихідна доза, причому дози підбиралися на розсуд лікаря, так, щоби СКРГП через 2 години після застосування становив < 180 мг/дл ($< 10,0$ ммоль/л) та не виникало гіпоглікемії.

Критерії ефективності

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна рівня HbA1c станом на 26 тижень порівняно з вихідним показником. Вторинні кінцеві точки ефективності включали зміну показників рівня глюкози в плазмі крові натще від початкового рівня до рівня станом на 26 тижень дослідження та відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7,5 % (58 ммоль/моль) або рівня ГПН ≤ 130 мг/дл ($\leq 7,2$ ммоль/л) станом на 26 тижень дослідження. Також були й комбіновані кінцеві точки, такі як досягнення цільового рівня цукру в крові без випадків задокументованої (< 54 мг/дл [$< 3,0$ ммоль/л]) або важкої гіпоглікемії протягом останніх 3-х місяців 6-місячного рандомізованого періоду. Пошуковою кінцевою точкою була зміна СКРГП перед сніданком на 26-й тижень дослідження порівняно з вихідним рівнем.

Кінцеві точки безпеки включали гіпоглікемічні епізоди при порогових значення глюкози в крові ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л) та < 54 мг/дл (< 3,0 ммоль/л), згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету та Міжнародного товариства з вивчення діабету в дітей та підлітків [5, 22–25]. Серед інших кінцевих точок безпеки були епізоди гіперглікемії з кетозом. Визначення біохімічних показників пацієнти виконували самостійно за допомогою кетометра та глюкометра; вимірювальні прилади та інше необхідне обладнання (наприклад скарифікатори та тести-стрічки) видавалося всім пацієнтам та були однаковими в усіх країнах дослідження. Рівень кетонів визначався в наступних випадках: СКРГП у дитини ≥ 252 мг/дл (≥ 14 ммоль/л); або СКРГП залишався ≥ 252 мг/дл (≥ 14 ммоль/л) без значних змін протягом ~ 60 –120 хвилин після введення додаткової дози інсуліну короткої дії; або під час станів, що супроводжувалися гарячкою або блюванням, не залежно від рівня СКРГП. Також аналізувалася частота небажаних явищ, спричинених лікуванням (НЯСЛ).

Аналіз даних

Аналізи ефективності проводилися в популяції всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали не менше однієї дози досліджуваного препарату (популяція), тобто в усіх рандомізованих учасників, не залежно від дотримання ними режиму лікування, а результати аналізувалися в залежності від призначеного під час рандомізації лікування. Вибірка для оцінки безпеки визначалася як популяція рандомізованих пацієнтів, що отримали одну або більше доз Гла-300 або Гла-100, аналіз якої відбувся в залежності від призначеного під час рандомізації лікування. Вибірка в розмірі 225 пацієнтів для кожного виду лікування була обрана для того, щоби переконатися, що верхня межа двостороннього 95 % ДІ середньої скоригованої різниці рівня HbA1c під час застосування Гла-300 і Гла-100 не перевищуватиме межу не меншої ефективності в 0,3 % (3,3 ммоль/моль, згідно з нормативними рекомендаціями [26, 27]) і становитиме щонайменше 92 %. Розрахунки припускали, що спільне середньоквадратичне відхилення становить 0,95 % при односторонньому тесті з рівнем значимості 2,5, а істинна різниця в рівнях HbA1c між різними групами лікування становить 0 %.

Усі кінцеві точки ефективності аналізувалися протягом основного 6-місячного рандомізованого періоду, тобто незалежно від того, чи продовжували пацієнти лікування. Первинна кінцева точка ефективності (зміна показників HbA1c на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем) оцінювалася за допомогою коваріаційного аналізу з використанням фіксованих категоріальних ефектів на групу лікування, рандомізованої стратифікації за віковою групою на початку спостереження (<12 років та ≥ 12 років) та постійних фіксованих коваріат вихідних показників HbA1c. Перед проведенням коваріаційного аналізу для відновлення відсутньої інформації застосовували метод множинного відновлення, коли відсутні показники моделювалися на основі даних пацієнтів тієї ж групи лікування, у яких показники HbA1c були присутні, з урахуванням того,

чи була повна відміна досліджуваного препарату протягом основного 6-місячного рандомізованого періоду. Середнє значення, визначене методом найменших квадратів, та середні значення різниці між показниками двох груп, визначені у той самий спосіб, поєднали за допомогою формули Рубіна. Аналіз первинної кінцевої точки відбувався у вигляді поетапного тестування: по-перше, оцінювалася не менша ефективність Гла-300 у порівнянні з Гла-100 для зниження рівня HbA1c на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем з урахуванням межі не меншої ефективності, що становить 0,3 % (3,3 ммоль/моль); по-друге, при виявленні не меншої ефективності проводився також тест на більшу ефективність. Для первинної кінцевої точки проводилися односторонні тести на рівні $\alpha = 0,025$. Зміна показників HbA1c на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем також аналізувалася за такими підгрупами на вихідному рівні: вікова група (< 12 і ≥ 12 років), скринінг рівня HbA1c ($< 8,5$ % і $\geq 8,5$ %), стать, раса, етнічна приналежність (іспаномовні та неіспаномовні), географічний регіон (Північна Америка, Південна/Латинська Америка, Західна Європа, Східна Європа та увесь інший світ), вихідний ІМТ у відсотках, стадія статевого дозрівання на вихідному рівні за шкалою Таннера (нестатевозрілі, підлітки, дорослі) (додаткова таблиця 2), швидкість клубочкової фільтрації на вихідному рівні (мл/хв/1,73 м²; 60 до < 90 , ≥ 90) та тривалість захворювання на діабет (< 2 , $2 \dots < 5$, і ≥ 5 років).

Зміни ГПН оцінювалися схожим чином з аналізом первинних показників HbA1c, з додаванням рандомізованої стратифікації за рівнем HbA1c ($< 8,5$ % та $\geq 8,5$ %) за допомогою моделювання. Нижня межа кількісного визначення рівня ГПН становила 5,05 мг/дл (0,28 ммоль/л); значення, нижчі за цю межу враховувалися умовно, як межа кількісного визначення, поділена на 2. Інші постійні вторинні кінцеві точки аналізувалися за допомогою моделі коваріаційного аналізу та включали групу лікування, рандомізовану стратифікацію за рівнем HbA1c ($< 8,5$ % та $\geq 8,5$ %), рандомізовану стратифікацію

за віком на час візиту скринінгового обстеження (< 12 років та ≥ 12 років) та вихідну кінцеву точку як коваріату. Результати категоріального аналізу кінцевих точок, включно з часткою учасників, які досягли цільового глікемічного рівня, та часткою пацієнтів, що мали епізоди гіпоглікемії, було проаналізовано за допомогою метода Кохрана-Мантеля-Хензеля, де група лікування була стратифікованим фактором рандомізації. Частота виникнення гіпоглікемії була проаналізована за допомогою біноміальної регресійної моделі. Кінцеві точки безпеки аналізувалися описово протягом 6-місячного періоду лікування, що визначається як проміжок часу від першого введення базального інсуліну до візиту 6-го місяця дослідження або до 2 днів після введення останньої дози препарату, залежно від того, що настане першим.

Результати

Учасники дослідження

Як показано на додатковому рис. 1, 616 учасникам проводився скринінг на визначення придатності до участі в дослідженні, з них 463 були рандомізовані в дві групи у відношенні 1:1 для отримання Гла-300 ($n = 233$) або Гла-100 ($n = 230$) (популяція ІТТ). Протягом основного 6-місячного періоду лікування 233 учасники отримували Гла-300, а 228 учасників — Гла-100 (вибірка для оцінки безпеки) (додатковий рис. 1). В обох групах 6-місячний період лікування успішно завершив значний відсоток учасників (Гла-300, 96,6 %; Гла-100, 93,9 %), так само як і 6-місячний період продовження дослідження для оцінки безпеки (Гла-300, 93,1 %; Гла-100, 90,0 %). Вихідні характеристики в цілому були добре збалансовані (таблиця 1).

Глікемічний контроль та доза інсуліну

Вихідний рівень HbA1c та рівень ГПН у двох групах лікування були подібними (таблиця 1). Середні рівні HbA1c однаково знизились в обох групах лікування на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем (рис. 1А); середній показник зниження рівня HbA1c, визначений методом найменших квадратів,

Таблиця 1. Вихідні характеристики (популяція рандомізованих пацієнтів)

	Гла-300	Гла-100	Загалом
N	233	230	463
Вік, років	12,9 (2,9)	12,9 (2,9)	12,9 (2,9)
Раса, n (%)			
Кількість	232	226	458
Європеїдна	211 (90,9)	211 (93,4)	422 (92,1)
Негроїдна (афроамериканці)	8 (3,4)	6 (2,7)	14 (3,1)
Монголоїдна	11 (4,7)	6 (2,7)	17 (3,7)
Японці	9 (3,9)	6 (2,7)	15 (3,3)
Змішана, n (%)	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (0,9)
Американські індіанці або корінні жителі Аляски / чорношкірі або афроамериканці, n (%)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Чорношкірі або афроамериканці / європеїди, n (%)	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,7)
Невідома, n (%)	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Етнічна приналежність, n (%)			
Кількість	233	230	463
Іспаномовні або латиноамериканці	63 (27,0)	77 (33,5)	140 (30,2)
Неіспаномовні або латиноамериканці	168 (72,1)	150 (65,2)	318 (68,7)
Не повідомлено	2 (0,9)	3 (1,3)	5 (1,1)
Вихідний процентиль ІМТ	67,52 (26,62)	69,13 (26,64)	68,32 (26,61)
Стадія статевого дозрівання на вихідному рівні за шкалою Таннера, n (%)			
Кількість	232	229	461
Нестатевозрілі	56 (24,1)	66 (28,8)	122 (26,5)
Підлітки	121 (52,2)	103 (45,0)	224 (48,6)
Дорослі	55 (23,7)	60 (26,2)	115 (24,9)
Тривалість діабету 1-го типу (роки)	5,7 (3,4)	5,6 (3,2)	5,7 (3,3)
Медіана	5,2	4,9	5,1
Q1, Q3	2,9, 7,7	3,2, 7,5	3,1, 7,6
Мінімальне та максимальне значення	1,0, 17,1	1,0, 15,8	1,0, 17,1
Вік появи діабету 1-го типу (роки)	7,71 (3,47)	7,76 (3,43)	7,74 (3,45)
Медіана	7,81	7,94	7,82
Q1, Q3	5,1, 10,3	5,2, 10,2	5,2, 10,3
Мінімальне та максимальне значення	0,4, 15,0	0,6, 15,5	0,4, 15,5
Попередня добова доза БІ (Од/кг)	0,48 (0,19)	0,50 (0,22)	0,49 (0,21)
Медіана	0,44	0,45	0,45
Q1, Q3	0,34, 0,58	0,35, 0,59	0,35, 0,58
Мінімальне та максимальне значення	0,05, 1,15	0,13, 1,75	0,05, 1,75
Попередня добова доза прандіального інсуліну (Од/кг)	0,49 (0,23)	0,48 (0,24)	0,48 (0,23)
Медіана	0,48	0,48	0,48
Q1, Q3	0,32, 0,61	0,32, 0,61	0,32, 0,61
Мінімальне та максимальне значення	0,00, 1,35	0,00, 1,44	0,00, 1,44
НbA1c (%)	8,65 (0,88)	8,61 (0,87)	8,63 (0,88)
Медіана	8,55	8,50	8,50
Q1, Q3	8,0, 9,2	7,9, 9,2	7,9, 9,2
Мінімальне та максимальне значення	7,0, 13,1	6,9, 11,3	6,9, 13,1

Таблиця 1 (закінчення). Вихідні характеристики (популяція рандомізованих пацієнтів)

	Гла-300	Гла-100	Загалом
НbA1c (ммоль/моль)	71,09 (9,65)	70,60 (9,50)	70,85 (9,57)
Медіана	69,95	69,41	69,41
Q1, Q3	63,94, 77,06	62,85, 77,06	62,85, 77,06
Мінімальне та максимальне значення	53,0, 119,7	51,9, 100,0	51,9, 119,7
ГПН (ммоль/л)*	11,25 (5,01)	11,35 (5,07)	11,30 (5,03)
Медіана	11,13	11,17	11,17
Q1, Q3	7,23, 14,79	7,55, 14,56	7,47, 14,65
Мінімальне та максимальне значення	0,1, 23,6	1,5, 25,3	0,1, 25,3
ГПН (мг/дл)*	202,70 (90,31)	204,51 (91,28)	203,60 (90,70)
Медіана	200,41	201,23	201,23
Q1, Q3	130,25, 266,40	136,00, 262,30	134,57, 264,00
Мінімальне та максимальне значення	2,5, 425,0	27,0, 455,0	2,5, 455,0

Примітки: Дані є середніми (СВ), якщо не вказано інше. БІ — базальний інсулін. *Значення ГПН нижчі нижньої межі кількісного визначення (< 0,28 ммоль/л [$< 5,05$ мг/дл]) враховувалися як 0,14 ммоль/л (2,52 мг/дл).

на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем був практично ідентичним для Гла-300 та Гла-100: -0,40 % (0,06 %) та -0,40 % (0,06 %) відповідно (рис. 1В). Зокрема, різниця середніх значень рівня НbA1c між Гла-300 та Гла-100, розрахованих методом найменших квадратів, становила 0,004 % (95 % ДІ -0,17–0,18) від вихідного рівня до 26-го тижня; при цьому верхня межа 95 % ДІ (0,18) була нижчою, ніж попередньо визначена межа не меншої ефективності 0,3 % (3,3 ммоль/моль), що свідчить про не меншу ефективність застосування Гла-300 щодо зниження рівня НbA1c у порівнянні з Гла-100. Більша ефективність Гла-300 порівняно з Гла-100 продемонстрована не була ($P = 0,965$). Зниження показника НbA1c на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем, як правило, було стабільним у різних клінічних підгрупах (дані не наведені). Найбільше зниження рівня НbA1c в обох групах лікування спостерігалось протягом перших 12 тижнів, що відповідало основному періоду титрування дози (рис. 1А). Зміна рівня НbA1c, яка відбулася на 52-му тижні, показана в додатковій таблиці 3.

Відсоток учасників, які досягли цільового рівня НbA1c (< 7,5 % [58 ммоль/моль]) на 26-му тижні, також був порівнянним для груп Гла-300 (26,2 %) та Гла-100 (23,5 %), так само як і частка учасників, які досягли цільових показників НbA1c на 26-му тижні,

не маючи при цьому епізодів важкої або задокументованої (< 54 мг/дл [$< 3,0$ ммоль/л]) гіпоглікемії протягом останніх 3 місяців 6-місячного рандомізованого періоду (Гла-300, 4,3 % та Гла-100, 4,8 %).

Аналогічне зниження рівня ГПН спостерігалось в обох групах на 26 тижні порівняно з вихідним рівнем; а саме, зниження середніх значень, розрахованих методом найменших квадратів (СП) -10,1 (6,7) мг/дл (-0,56 [0,37] ммоль/л) для Гла-300 та -9,9 (6,7) мг/дл (-0,55 [0,37] ммоль/л) для Гла-100 (рис. 1С). Відсоток учасників, які досягли цільового рівня ГПН ≤ 130 мг/дл ($\leq 7,2$ ммоль/л) на 26-му тижні, становив 27,5 % для групи Гла-300 та 26,5 % для групи Гла-100. Аналогічно, частка учасників з рівнем ГПН ≤ 130 мг/дл ($\leq 7,2$ ммоль/л) на 26-му тижні, в яких не було епізодів важкої або задокументованої (< 54 мг/дл [$< 3,0$ ммоль/л]) гіпоглікемії протягом останніх 3 місяців 6-місячного рандомізованого періоду становила 9,4 % та 7,4 % учасників груп Гла-300 та Гла-100, відповідно.

Середня зміна СКРГП (СВ) перед сніданком від вихідного рівня до 26-го тижня в обох групах лікування скоротилася наступним чином: на -23,9 (61,7) мг/дл (-1,33 [3,43] ммоль/л) для групи Гла-300 та на -14,3 [62,9] мг/дл (-0,79 [3,49] ммоль/л) для групи Гла-100. Добові дози прандіального інсуліну

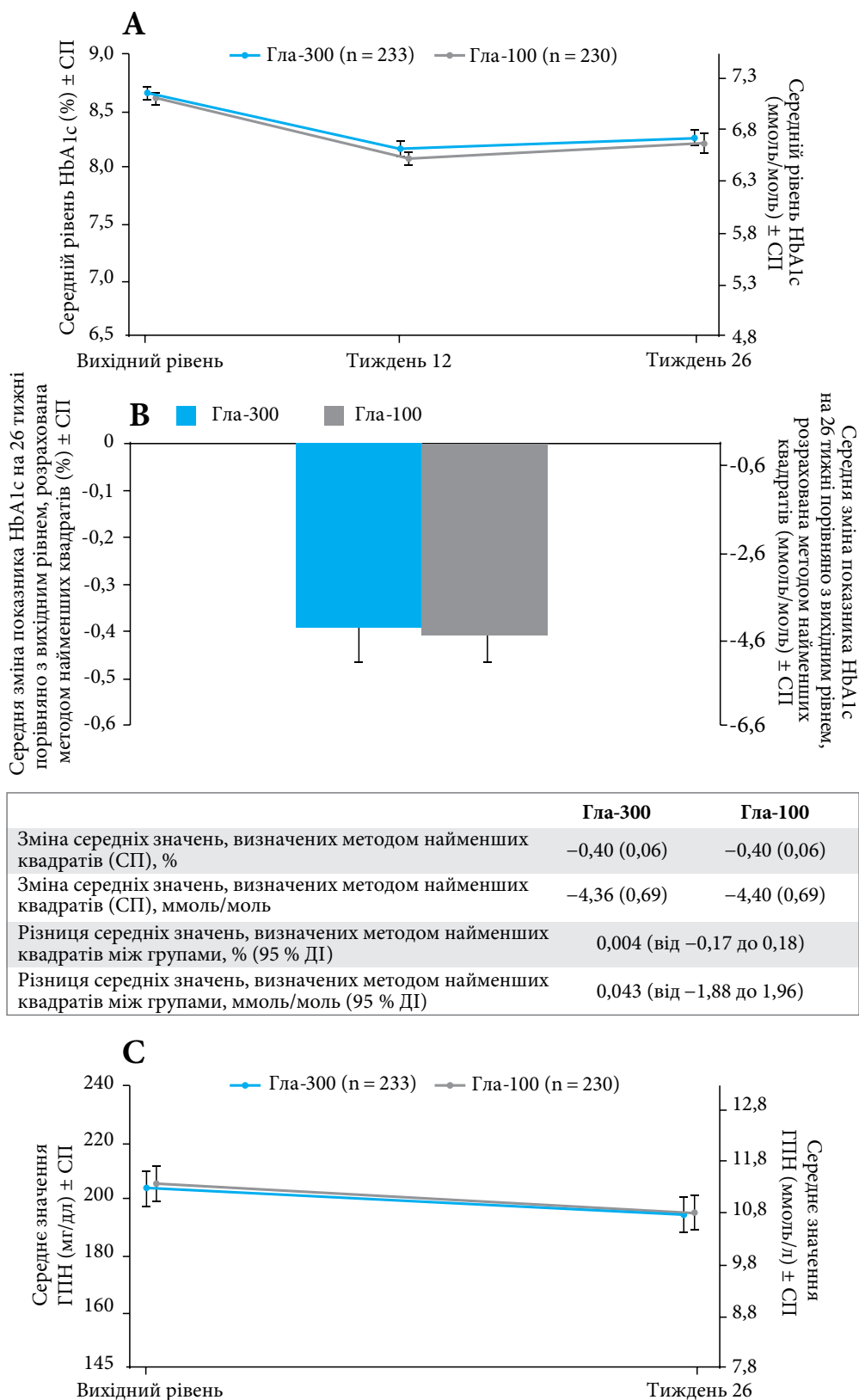


Рис. 1. Глікемічний контроль. Середні рівні (СП) HbA1c за візитами (A) та середня зміна (B) протягом 26-тижневого рандомізованого періоду, розрахована методом найменших квадратів. C — ГПН на початку скринінгу під час 26-тижневого рандомізованого періоду (популяція ITT)

залишались незмінними протягом періоду дослідження (додатковий рис. 2). Середня (СВ) добова доза прандіального інсуліну становила 0,46 (0,24) Од/кг та 0,43 (0,20) Од/кг для Гла-300 та Гла-100 відповідно, що являє собою середню (СВ) зміну показника прандіального інсуліну від вихідного рівня до 26-го тижня в розмірі -0,03 (0,24) Од/кг для Гла-300 та -0,02 (0,17) Од/кг для Гла-100. На 26-му тижні середня (СВ) добова доза базального інсуліну для Гла-300 становила 0,62 (0,23) Од/кг порівняно з 0,57 (0,24) Од/кг для Гла-100, що складає середнє (СВ) підвищення показника добової дози інсуліну тривалої дії від вихідного рівня до 26-го тижня на 0,15 (0,15) Од/кг для Гла-300 у порівнянні з 0,08 (0,14) Од/кг для Гла-100. Середні (СВ) добові дози базального інсуліну залишались незмінними до 52-го тижня у групі Гла-300 (0,61 [0,22] Од/кг) та групі Гла-100 (0,57 [0,25] Од/кг). Найбільша середня зміна (СВ) дози базального інсуліну від вихідного рівня відбулася протягом перших 12 тижнів для обох груп лікування, із більшим підвищенням дози для Гла-300 ніж для Гла-100 (додатковий рис. 2) (Гла-300, 0,13 [0,13]; Гла-100, 0,06 [0,11]).

Оцінка безпеки

Гіпоглікемія

У більшості учасників спостерігався ≥ 1 важкий або задокументований (≤ 70 мг/дл [$\leq 3,9$ ммоль/л]) епізод гіпоглікемії в будь-який час доби протягом основного 6-місячного періоду лікування з подібною частотою в різних групах (97,0 % та 97,8 % для Гла-300 та Гла-100, відповідно) (додатковий рис. 3А). Частота епізодів гіпоглікемії протягом основного 6-місячного періоду лікування була однаковою в різних групах лікування в усіх її проявах: як при пороговому рівні глюкози в крові ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л), так і при < 54 мг/дл ($< 3,0$ ммоль/л), як у будь-який час доби (24 год), так і вночі (00:00–05:59 год) (додатковий рис. 3А). При порівнянні молодшої (< 12 років) та старшої (≥ 12 років) підгруп відмінностей у частоті епізодів гіпоглікемії між Гла-300 та Гла-100 виявлено не було (дані не наведені). Частота епізодів

важкої гіпоглікемії становила 6,0 % в групі Гла-300 та 8,8 % в групі Гла-100 (відносний ризик 0,68 [95 % ДІ 0,35–1,30]) (додатковий рис. 3А). Кількість учасників, які повідомили про ≥ 1 серйозне небажане явище (СНЯ) гіпоглікемії, склала 6 (2,6 %) в групі Гла-300 та 10 (4,4 %) в групі Гла-100.

Протягом основного 6-місячного періоду лікування річні показники частоти епізодів важкої або задокументованої (≤ 70 мг/дл [$\leq 3,9$ ммоль/л]) гіпоглікемії в будь-який час доби були однаковими для Гла-300 та Гла-100 (90,3 та 90,0 епізоди на пацієнто-рік, відповідно) (додатковий рис. 3В). Подібні показники частоти епізодів гіпоглікемії спостерігалися також у різних групах лікування в усіх її проявах: як при пороговому рівні глюкози в крові ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л), так і при < 54 мг/дл ($< 3,0$ ммоль/л), як у будь-який час доби (24 год), так і вночі (00:00–05:59 год) (додатковий рис. 3В). Частота епізодів важкої гіпоглікемії в будь-який час доби становила 0,2 у порівнянні з 0,3 епізодів на пацієнто-рік для груп Гла-300 та Гла-100 відповідно (відношення частоти 0,69 [95 % ДІ 0,32–1,50]) (додатковий рис. 3В).

Результати, що спостерігались протягом основного 6-місячного періоду лікування, загалом відповідали результатам перших 8 тижнів лікування (дані не наведені) та всього 12-місячного періоду дослідження (6-місячний період лікування та 6-місячний період продовження дослідження для оцінки безпеки) (додаткова таблиця 4); кількість епізодів гіпоглікемії була однаковою кожного місяця протягом усього 12-місячного періоду лікування в обох групах (додатковий рис. 4).

Гіпоглікемія з кетозом

Протягом основного 6-місячного періоду лікування кількість епізодів біохімічної гіперглікемії з кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/дл [≥ 14 ммоль/л]) та кетон $\geq 1,5$ ммоль/л склала 218 (1,90 епізоди на пацієнто-рік) в групі Гла-300 та 146 (1,30 епізоди на пацієнто-рік) в групі Гла-100. Понад 50 % усіх задокументованих показників рівня кетону $\geq 1,5$ ммоль/л із СКРГП ≥ 252 мг/дл (≥ 14 ммоль/л) були зареєстровані в двох учасників (в одного

Таблиця 2. Кількість випадків гіперглікемії з кетозом за біохімічними показниками (кількість кетонових тіл $\geq 1,5$ ммоль/л) під час основного періоду лікування тривалістю 6 місяців (вибірка для оцінки безпеки)

Кількість біохімічних випадків	Гла-300 (n = 233)		Гла-100 (n = 228)	
	n учасників (%)	n випадків (випадків на пацієнто-рік)	n учасників (%)	n випадків (випадків на пацієнто-рік)
Будь-які випадки гіперглікемії із кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/мл [≥ 14 ммоль/л] та кількістю кетонових тіл $\geq 1,5$ ммоль/л)	18 (7,7)	218 (1,90)*	26 (11,4)	146 (1,30) †
Аналіз чутливості‡				
Будь-які випадки гіперглікемії з кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/мл [≥ 14 ммоль/л] та кількістю кетонових тіл $\geq 1,5$ ммоль/л)	57 (0,50)		77 (0,69)	

Примітки: *В одного учасника із групи Гла-300 спостерігався 161 випадок гіперглікемії із кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/мл [≥ 14 ммоль/л] та кількістю кетонових тіл $\geq 1,5$ ммоль/л). †В одного учасника з групи Гла-100 спостерігалось 69 випадків гіперглікемії із кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/мл [≥ 14 ммоль/л] та кількістю кетонових тіл $\geq 1,5$ ммоль/л). ‡Спеціальний аналіз кількості біохімічних випадків (за винятком двох учасників із > 30 випадками гіперглікемії із кетозом).

в кожній групі лікування) (таблиця 2). Це були учасники з анамнезом діабетичного кетоацидозу або частой гіперглікемії з високими показниками кетону, які вимірювались протягом періоду скринінгу та всього дослідження (6-місячний період лікування та 6-місячний період продовження терапії). Подальший спеціальний аналіз чутливості цієї кінцевої точки виключив двох учасників з > 30 епізодами гіперглікемії з кетозом. Кількість епізодів гіперглікемії з кетозом (СКРГП ≥ 252 мг/дл [≥ 14 ммоль/л] та кетон $\geq 1,5$ ммоль/л) становила 57 (0,50 епізоди на пацієнто-рік) в групі Гла-300 та 77 (0,69 епізоди на пацієнто-рік) в групі Гла-100 (таблиця 2).

Протягом основного 6-місячного періоду лікування кількість учасників (%) із 1 та більше НЯСЛ гіперглікемії з кетозом згідно з термінами переважного застосування сягнула 15 (6,4 %) в групі Гла-300 порівняно з 27 (11,8 %) в групі Гла-100. Повідомлялося про діабетичний кетоацидоз як СНЯ в одного учасника (0,4 %) в групі Гла-300 та чотирьох учасників (1,8 %) в групі Гла-100 (додаткова таблиця 5). Кількість епізодів гіперглікемії з кетозом становила 34 (0,30 епізоди на пацієнто-рік) для групи Гла-300 порівняно з 46 (0,41 епізоди на пацієнто-рік) в групі Гла-100.

Аналіз, який здійснювався протягом усього 12-місячного періоду дослідження, що включав 6-місячний період продовження дослідження для оцінки безпеки, показав,

що кількість учасників та епізодів гіперглікемії з кетозом, визначених за допомогою біохімічного аналізу та згідно з терміном переважного застосування, відповідала кількості, яка спостерігалась протягом основного 6-місячного періоду лікування (таблиця 2 та додаткові таблиці 4 та 5).

Небажані явища

Частота всіх НЯСЛ протягом основного 6-місячного періоду лікування була подібною в групах Гла-300 (n = 152 [65,2 %]) та Гла-100 (n = 150 [65,8 %]) (таблиця 3). СНЯ, що виникли на фоні лікування, спостерігались у 7,3 % (n = 17) та 9,2 % (n = 21) учасників груп Гла-300 та Гла-100, відповідно. Із зареєстрованих НЯСЛ найпоширенішими як для Гла-300, так і для Гла-100 були назофарингіт (12,9 % і 13,6 %), головний біль (7,3 % і 5,7 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (6,9 % і 5,7 %) та кетоз (6,4 % та 10,1 %). Під час дослідження в групі Гла-300 стався один летальний випадок; учасник покінчив життя самогубством, що не вважається пов'язаним із досліджуваним лікуванням. Протягом 6-місячного періоду лікування не було виявлено жодних нових або несподіваних проблем безпеки.

Частота всіх НЯСЛ протягом 12-місячного періоду дослідження була схожою в групах Гла-300 (n = 167 [71,7 %]) та Гла-100 (n = 168 [73,7 %]), при цьому жодних нових або несподіваних проблем безпеки виявлено не було (додаткова таблиця 4).

Таблиця 3. Небажані явища, спричинені лікуванням протягом основного періоду лікування тривалістю 6 місяців (вибірка для оцінки безпеки)

	n учасників (%)	
	Гла-300 (n = 233)	Гла-100 (n = 228)
Учасники, у яких спостерігалися будь-які НЯСЛ	152 (65,2)	150 (65,8)
Учасники, у яких спостерігалися будь-які СНЯ внаслідок лікування	17 (7,3)	21 (9,2)
Учасники, у яких спостерігалися будь-які НЯСЛ, що призвели до смерті	1 (0,4)	0
Учасники, у яких спостерігалися будь-які НЯСЛ, що призвели до передчасного завершення лікування	2 (0,9)	2 (0,9)
НЯСЛ за головним класом систем та органів		
Інфекційні та паразитарні захворювання	97 (41,6)	105 (46,1)
Порушення з боку обміну речовин і харчування	26 (11,2)	38 (16,7)
Порушення з боку нервової системи	29 (12,4)	21 (9,2)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	28 (12,0)	12 (5,3)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	34 (14,6)	22 (9,6)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	9 (3,9)	11 (4,8)
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	24 (10,3)	22 (9,6)
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	16 (6,9)	14 (6,1)

Примітка: НЯСЛ — небажані явища, спричинені лікуванням.

Висновки

EDITION JUNIOR було першим дослідженням, яке порівнювало ефективність та безпеку аналога базального інсуліну другого покоління Гла-300 з аналогом базального інсуліну першого покоління Гла-100 у дітей та підлітків із діабетом 1-го типу. У цьому дослідженні була встановлена не менша ефективність препарату Гла-300 порівняно з Гла-100 щодо зміни показників HbA1c від вихідного рівня до 26-го тижня. Вторинні кінцеві точки ефективності досягнення цільових рівнів HbA1c та ГПН також були подібними між групами. Варто зазначити, що рівні HbA1c та ГПН залишались однаковими між групами лікування протягом 6-місячного періоду продовження дослідження для оцінки безпеки. Послідовне зниження рівня HbA1c також спостерігалось у більшості клінічно значущих підгруп.

Як в групі Гла-300, так і в Гла-100 спостерігалось помірне зниження середніх значень HbA1c та ГПН, які протягом усього дослідження залишались вищими, ніж зазначено в сучасних рекомендаціях для дітей та підлітків [28]. Ці спостереження підкреслюють проблему досягнення та під-

тримання цільових рівнів HbA1c у молодих людей із діабетом 1-го типу, особливо в підлітків, які мають резистентність до інсуліну у зв'язку зі статевим дозріванням, прогресивним зменшенням залишкової ендогенної секреції інсуліну та які стикаються зі щоденними труднощами лікування діабету [22, 29–31]. Тому, не дивно, що інші дослідження із Гла-100, інсуліном детеміром (ІДет) або інсуліном деглюдеком (ІДег) у дітей із діабетом 1-го типу також продемонстрували аналогічне помірне зниження рівня глікемії та контроль рівня глюкози за умови отримання щоденних багаторазових ін'єкцій та моніторингу СКРГП [32, 33].

Як і очікувалось, під час дослідження схем приймання базального/болусного інсуліну з інтенсивним моніторингом СКРГП в осіб із цукровим діабетом 1-го типу, майже кожен пацієнт (~ 98 %) мав принаймні один епізод гіпоглікемії будь-якого типу. Подібні показники гіпоглікемії спостерігалися в обох групах лікування протягом повного періоду дослідження тривалістю 12 місяців за порогових значень глюкози в крові в ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/дл) та < 54 мг/дл ($< 3,0$ ммоль/дл). Хоча й незначуще, кількісно нижчим показник частоти та тяжкості випадків гіпоглікемії

під час перших 6 місяців лікування був у групі Гла-300; це дає змогу припустити незначну перевагу Гла-300 над Гла-100 щодо гіпоглікемії, проте необхідні подальші докази. Дані з безпеки, зібрані під час 12-місячного періоду дослідження показали, що профіль безпеки Гла-300 подібний до профілю Гла-100. Обнадійливо виглядає те, що при використанні Гла-300 кількість випадків гіперглікемії із кетозом, а також відсоток пацієнтів та частота тяжких випадків гіпоглікемії була нижчою, ніж при використанні Гла-100. Загалом, результати даного дослідження на великій вибірці дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу підтвердили добре вивчений профіль безпеки інсуліну гларгіну, та показали, що додаткових застережень щодо застосування Гла-300 дітьми та підлітками з цукровим діабетом 1-го типу в порівнянні із Гла-100 немає. Тоді як Гла-100 для більшості людей із цукровим діабетом 1-го типу використовується в дозуванні раз на день, є докази, що дають підстави припустити, що невеликій популяції може бути корисним застосування препарату двічі на день, що знизить ризик виникнення гіперглікемії (зокрема надвечірньої гіперглікемії, що може бути пов'язана зі шкільними обідами) чи гіпоглікемії, та покращити контроль за рівнем глюкози в крові [12, 34, 35]. При дослідженнях фармакокінетики/фармакодинаміки в дорослих, вплив Гла-300 був більш стабільним, і рівномірним протягом 24-годинного інтервалу введення, де нижчі та відтерміновані пікові концентрації були подібні до Гла-100, що призводило до меншої розбіжності рівня глюкози в крові між ін'єкціями [36], та, відповідно, може сприяти застосуванню препарату раз на добу. Однак, для підтвердження цього необхідні подальші дослідження на вибірках дорослих та дітей.

Добова доза базального інсуліну в обох групах лікування підвищилась, при цьому в групі лікування Гла-300 збільшення було трохи вищим (0,15 одиниць/кг) за Гла-100 (0,08 одиниць/кг). Ця різниця дозування відповідає результатам, які раніше повідомлялися щодо дорослих із цукровим діабетом 1-го [18] та 2-го типу [15–17], і відповідає різниці в біодоступності Гла-300 та Гла-100 [37].

Варто зазначити, що дані дослідження EDITION JUNIOR відповідають результатам дослідження BEGIN Young 1, де ІДет порівнювався з аналогом, інсуліном пролонгованої дії першого покоління ІДет, в популяції віком від 1 до 18 років. Як і в цьому дослідженні, результати дослідження BEGIN Young 1 показали подібну глікемічну ефективність в обох групах лікування, із порівнянню частотою випадків гіпоглікемії [38].

До сильних сторін дослідження EDITION JUNIOR, в якому вперше порівняли використання Гла-300 та Гла-100 у дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу, належать рандомізований дизайн дослідження, в основі якого лежить лікування до визначеної величини; велика вибірка, серед яких 31 % учасників віком до 12 років; а також багатонаціональна природа дослідження, що проводилось у всьому світі. До обмежень цього дослідження належать його відкритий дизайн, що унеможливило засліплення учасників дослідження щодо вмісту шприц-ручок двох аналогів базального інсуліну. Крім того, дослідження не мало достатньої сили, щоб виявити різницю між групами лікування щодо гіпоглікемії та гіперглікемії із кетозом. Враховуючи тенденцію до нижчої частоти випадків гіперглікемії із кетозом при використанні Гла-300 у порівнянні із Гла-100, яка спостерігалася в цьому дослідженні, подальші дослідження достатньо потужні, щоби виявити потенційні відмінності між цими основними аналогами інсуліну, становитимуть інтерес щодо дослідження того, чи може Гла-300 бути прийнятним варіантом лікування для людей з високим ризиком виникнення гіперглікемії з кетозом.

Насамкінець потрібно зазначити, що в дослідженні EDITION JUNIOR встановлена схожа до Гла-100 ефективність та безпека Гла-300 при застосуванні разом із прандіальним інсуліном у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років із цукровим діабетом 1-го типу. Таким чином, Гла-300 може бути прийнятним варіантом лікування в цій віковій групі.

Слова подяки. Автори висловлюють подяку учасникам дослідження, дослідницькому персоналу, та дослідникам за їх участь.

Конфлікт інтересів. Компанія «Санофі» була спонсором даного дослідження та несла відповідальність за дизайн та координацію дослідження, моніторинг центрів, збір та упорядкування даних, а також виконання статистичного аналізу. Спонсором дослідження клінічного дослідження, представленого в цьому аналізі, виступала компанія «Санофі», Париж, Франція. Допомога з редагування та написання надавалась Женіною Тейлор-Велс із компанії «Фішафак Комп'юнікейшн Лтд», Кратсфорд, Великобританія, а спонсором виступала компанія «Санофі». Томас Данне був членом консультативної групи компаній «Астра-Зенека», «Бьохрінгер Інгалхайм», «Медтронік», «Ново Нордіск», «Санофі», та «Роше»; отримував підтримку за дослідження від компаній «АстраЗенека», «Елі Ліллі», «Медтронік», «Ново Нордіск», «Санофі», та «Роше»; працював в лекторії компаній «Абботт», «Байер», «АстраЗенека», «Бьохрінгер Інгалхайм», «Декс-ком», «Елі Ліллі», «Медтронік», «Ново Нордіск», «Санофі», та «Роше»; також виступає акціонером компанії «ДріМед Діабітіс, Лтд». Вільям В. Тамборлейн виступав консультантом компаній «АстраЗенека», «Бьохрінгер Інгалхайм», «Елі Ліллі», «Медтронік Діабітіс», «Ново Нордіск» та «Такеда», а також був членом Незалежного комітету з моніторингу даних та безпеки суб'єктів дослідження компаній «Ейшай Фармас'ютікалз», «Манн-Кайнд», та «Толеріон». Деніс Р. Франко був членом консультативної групи компаній «АстраЗенека», «Ново Нордіск», «Санофі» та «Абботт»; отримував підтримку за дослідження від компаній «АстраЗенека», «Елі Ліллі», «Медтронік», «Ново Нордіск» та «Санофі»; а також працював в лекторії компаній «Абботт», «АстраЗенека», «Елі Ліллі», «Мед-тронік», «Ново Нордіск» та «Санофі». Томоюкі Кавамура отримував гонорар в якості спікера «Санофі». Марек Деміссі є співробітником та акціонером «Санофі». Елізабет Німеллер є співробітником та акціонером «Санофі». Армоні Гою є співробітником та акціонером «Санофі». Марек

Вардецький є співробітником та акціонером «Санофі». Тадей Баттеліно отримував гонорар за участь в консультативній раді «Ново Нордіск», «Санофі», «Елі Ліллі», «Бьохрінгер Інгалхайм», «Медтронік», та «Байер Хелскеа», і в якості спікера «АстраЗенека», «Елі Ліллі», «Байер», «Ново Нордіск», «Медтронік», «Санофі» та «Роше», а також має частку в компанії «ДріМед Діабітіс, Лтд». Установа Т.Б. отримувала підтримку у вигляді дослідницьких грантів та грантів на покриття витрат на дорогу від компаній «Абботт Діабітіс Кеа», «Медтронік», «Ново Нордіск», «ГлуСенс», «Санофі», «Сандоз», та «Діамід Медікал». Про інші потенційні конфлікти інтересів щодо цієї статті не повідомлялося.

Особистий внесок авторів. Усі автори були залучені до розробки вихідного концепту аналізу та отриманні даних.

Усі автори брали участь в інтерпретації результатів, а також написанні, огляді та редагуванні рукопису. Томас Данне є поручником цієї роботи та, відповідно, мав повний доступ до всіх даних дослідження й несе повну відповідальність за цілісність даних та точність їхнього аналізу.

Попередня презентація. Частина цього дослідження були представлені в загальному вигляді на 45-й щорічній конференції Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD), що відбувалася в Бостоні, штат Массачусетс, з 30 жовтня по 2 листопада 2019 року.

Вперше опубліковано: Thomas Danne, William V. Tamborlane, Oleg A. Malievsky, Denise R. Franco Tomoyuki Kawamura, Marek Demissie, Elisabeth Niemoeller, Harmonie Goyeau, Marek Wardecki, Tadej Battelino. Emerging Therapies: Drugs and Regimens Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6–17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2020;43:1512-1519 | <https://doi.org/10.2337/dc19-1926>.

Література

- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- Nathan DM, Bayless M, Cleary P, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013;62:3976-3986.
- Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al.; Diabetes Research in Children Network (Direc-Net). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332-340.
- Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al.; Diabetes Research in Children Network (Direc-Net). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes* 2015;64:1770-1779.
- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):178-192.
- Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, et al.; Diabetes Research in Children Network (Direc-Net) Study Group. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1954-1959.
- Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2372-2377.
- Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med* 2017;34:56-63.
- Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:87-92.
- Highlights of prescribing information: LANTUS (insulin glargine injection) for subcutaneous injection [Internet]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021081s0711bl.pdf. Accessed 7 March 2019.
- Lantus summary of product characteristics [Internet]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_en.pdf. Accessed 7 March 2019.
- Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med* 2006;23:879-886.
- Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units/mL -1 provides a more even activity profile and prolonged glyce-mic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1. *DiabetesCare* 2015;38:637-643.
- Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:873-876.
- Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-3243.
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38:2217-2225.
- Matsuhiya M, Koyama M, Cheng X, et al.; EDITION JP 1 Study Group. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:375-383.
- Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:366-374.
- Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 2017;40:554-560.
- American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S148-S164.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40: 155-157.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-1249.
- IDF/ISPAD global guideline for diabetes in childhood and adolescence [Internet], 2011. Available from <https://www.ispad.org/page/idfispad2011globalG>. Accessed 10 April 2019.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [Internet], 2012. London, U.K., European Medicines Agency. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Accessed 19 November 2019.
- Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention [Internet], 2008. Available from <https://wayback.archive-it.org/7993/20190917012603/https://www.fda.gov/media/71289/download>. Accessed 19 November 2019.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl. 27):105-114.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66-72.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69-82.
- Markowitz JT, Garvey KC, Laffel LM. Developmental changes in the roles of patients and families in type 1 diabetes management. *Curr Diabetes Rev* 2015;11:231-238.
- Dundar BN, Dundar N, Eren E. Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:181-187.
- Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 2017;64:133-140.
- Hopkinson HE, Jacques RM, Gardner KJ, Amiel SA, Mansell P. Twice- rather than once- daily basal insulin is associated with better glycaemic control in type 1 diabetes mellitus 12 months after skills-based structured education in insulin self-management. *Diabet Med* 2015;32:1071-1076.
- Youssef D, El Abbasi A, WoodbyG, Peiris AN. Benefits of twice-daily injection with insulin glargine: a case report and review of the literature. *Tenn Med* 2010;103:42-43.
- Owens DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:977-987.
- Toujeo 300 units/ml SoloStar, solution for injection in a pre-filled pen [Internet]. Berkshire, U.K., Sanofi. Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6938/smpc>. Accessed 27 November 2019.
- Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin as- part is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16:164-176.

Метаболічна хірургія в лікуванні ожиріння

І. М. Тодуров, Б. М. Маньковський, Я. А. Саєнко, О. В. Перехрестенко, О. І. Плегуга, О. О. Калашніков, С. В. Косюхно, О. М. Бака, О. А. Потапов

У всьому світі в останні десятиліття широко застосовуються хірургічні методи лікування ожиріння. Основною перевагою бариатричної хірургії є стійке покращення якості життя пацієнта за рахунок зменшення ваги, корекції супутніх захворювань та метаболічних порушень (цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, гіперхолестеринемія, порушення ліпідного обміну, профілактика кардіоваскулярних захворювань та онкопатології).

Показання до бариатричного оперативного втручання:

- Морбідне ожиріння (індекс маси тіла пацієнта ≥ 40 кг/м²);
- Ожиріння II ступеня (індекс маси тіла пацієнта 35–39,9 кг/м²) з важкими супутніми захворюваннями та метаболічними порушеннями (наприклад, ЦД 2-го типу, гіперхолестеринемія та ін.) за відсутності чи низькій ефективності терапевтичних програм лікування.

Коментар: Вищевказані показання до бариатричної операції визначені для дорослих пацієнтів віком 18–60 років.

Стосовно інших підгруп пацієнтів з ожирінням, що не відповідають вищевказаним критеріям, а саме:

- хворі з ожирінням I ступеня з (індекс маси тіла пацієнта 30–34,9 кг/м²) супутніми захворюваннями та метаболічними порушеннями (ЦД 2-го типу, гіперхолестеремія та ін.);
- хворі з ожирінням II ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) пацієнта 35–39,9 кг/м²) без супутніх захворювань та метаболічних порушень;
- особи старші 60 років;
- діти та підлітки (віком менше 18 років), питання про доцільність бариатричної операції вирішується індивідуально, на основі оцінки мультидисциплінарної команди спеціалістів по лікуванню ожиріння з урахуванням потенційних ризиків та користі втручання.

І. М. Тодуров, д. мед. н., проф.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

Б. М. Маньковський, д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика
Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

Я. А. Саєнко, к. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

О. В. Перехрестенко, д. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

О. І. Плегуга, к. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

О. О. Калашніков, к. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

С. В. Косюхно, к. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

О. М. Бака

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

О. А. Потапов

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

При встановленні діагнозу у пацієнтів, яким проводиться лікування ожиріння, враховується не фактичний індекс маси тіла, а максимальне значення вищевказаного показника в анамнезі.

При формуванні показань до бариатричної операції враховується не тільки наявність та ступінь вираженості соматичних супутніх захворювань та метаболічних порушень, а і психічні розлади (депресія, розлади харчової поведінки, пограничні розлади особистості і т.д.), пов'язаних з ожирінням.

Виконання бариатричного втручання можливе тільки при отриманні письмової інформованої згоди пацієнта, батьків (для осіб молодших 18 років) на визначений вид операції [1, 5, 6, 27].

Протипоказання до бариатричної хірургії

- загострення виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки;
Коментар: операція може проводитися після проведення курсу противиразкової терапії та підтвердженням загоєння ерозій/виразок після проведеного лікування.
- вагітність;
- онкологічні захворювання, тривалість ремісії яких після лікування становить менше 5 років;
- психічні розлади: важкі депресії, психози (в тому числі, хронічні), зловживання психоактивними речовинами (алкоголем, наркотичними та іншими психотропними речовинами), деякі види розладів особистості;
- захворювання, що загрожують життю найближчим часом, важкі незворотні зміни з боку життєво важливих органів (хронічна серцева недостатність ФК III-IV, печінкова, ниркова недостатність та ін.).

Відносні протипоказання до бариатричної хірургії

- відсутність спроб консервативного лікування ожиріння до операції;
- відсутність належної дисципліни пацієнта і можливості в тривалому післяопераційному спостереженні (комплаєнтність).

Умови для виконання бариатричних операцій

Рішення про виконання бариатричної операції повинно прийматися спільно пацієнтом і мультидисциплінарною командою лікарів, з ретельною оцінкою співвідношення можливої користі і ризику у конкретного пацієнта. Перед отриманням інформованої згоди на бариатричну операцію пацієнтові повинна бути надана письмова інформація, яка на доступному пацієнтові мовою вичерпно, всебічно і об'єктивно висвітлює можливі позитивні і негативні ефекти майбутнього втручання, необхідного подальшого довготривалого клінічного і лабораторного моніторингу та відповідної медикаментозної терапії (в залежності від типу втручання).

Мультидисциплінарна команда для періопераційного ведення хворих на ожиріння повинна включати ендокринолога, хірурга, терапевта, кардіолога, дієтолога, психіатра, при необхідності – інших спеціалістів.

Можливості післяопераційного обстеження (хірургічного та загальномедичного) повинні бути надані всім пацієнтам, і такі можливості краще реалізовувати в умовах багатопрофільних клінік. Незалежно від статусу установи, є обов'язковим наявність спеціального діагностичного і операційного обладнання, адаптованого до роботи з огрядними пацієнтами, а також лабораторій, відділення інтенсивної терапії, спеціально підготовлених анестезіологів, необхідних консультантів і здійснення пожиттєвого контролю за прооперованими пацієнтами з веденням деталізованої бази даних про оперованих пацієнтів.

Бариатричні операції можуть проводитися кваліфікованими фахівцями, що пройшли спеціальне навчання і підготовку в медичних установах, оснащених необхідним діагностичним та операційним обладнанням, службами та лабораторіями [3, 4].

Бариатрична/метаболічна хірургія при цукровому діабеті 2-го типу

Бариатрична/метаболічна хірургія дозволила вперше сформулювати термін «ремісія ЦД 2-го типу». Метаболічна хірургія підтвердила

свою ефективність в лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу та продемонструвала кращі результати, ніж при традиційній консервативній терапії. Доведено, що після операції у пацієнтів з ІМТ більше 35 кг/м^2 функція бета-клітин підшлункової залози покращується.

Показання до бариатричної операції у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ІМТ $30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ визначаються індивідуально. Однак є дані, що бариатрична операція в цьому випадку дає позитивні результати.

Коментар: З огляду наукової літератури частота досягнення компенсації ЦД 2-го типу залежить від типу бариатричної операції, найбільш ефективними є шунтуючі операції. Для прогнозування вірогідності розвитку ремісії ЦД 2 необхідно передопераційне визначення базального С-пептиду. В післяопераційному періоді зазвичай знижується або зникає потреба в цукрознижувачій терапії. Проте, пацієнт потребує позитивного спостереження ендокринолога, для оцінки компенсації глікемії, профілактики синдрому мальабсорбції та інших нутритивних дефіцитних станів [7–13, 28–33, 38].

Передопераційна підготовка направлена на мінімізацію операційно-анестезіологічного ризику (підвищення рівня безпеки) бариатричного втручання. Проводиться під контролем мультидисциплінарної команди спеціалістів по лікуванню ожиріння.

При цьому одним з ключових завдань є формування високої і стійкої мотивації пацієнта, направленої на досягнення і позитивну підтримку позитивних результатів хірургічного лікування ожиріння.

Всім хворим рекомендується гіпокалорійне харчування та регулярні дозовані фізичні навантаження, інтенсивність яких визначається супутніми серцево-судинними захворюваннями. Доцільно призначення медикаментозної терапії ожиріння з урахуванням можливих протипоказань до прийому лікарських препаратів

При недостатній ефективності терапевтичних програм передопераційної підготовки, особливо морбідним суперожирінням (індекс маси тіла пацієнта $\geq 50 \text{ кг/м}^2$) при наявності у них факторів високого хірургічного та анес-

тезіологічного ризику доцільно розглянути питання про етапність лікування пацієнта з використанням ендоскопічної імплантації інтрагастрального балону. Повторна комплексна оцінка хворого з визначенням можливості виконання оперативного втручання проводиться через 2–3 місяці після вищевказаної процедури. Проведення бариатричної операції доцільно не раніше ніж через 2 тижні після ендоскопічного видалення балону.

При наявності у пацієнта на ЦД 2-го типу бажано досягнення індивідуального цільового рівня HbA1c 7 %, хоча не у всіх пацієнтів цього вдається досягти. Рекомендується оцінка стану глибоких вен нижніх кінцівок методом ультразвукової доплерографії.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується використання контрацепції на усіх етапах підготовки до операції і протягом 12–24 місяців після операції.

Проведення гастроскопії і скринінг на *H. pylori* рекомендуються для призначення превентивної терапії [3, 4, 5, 14–16, 38].

Принципи дієтотерапії на етапі підготовки до операції викладені в Додатку 1.

Оперативне втручання

Питання про доцільність і можливість виконання бариатричної операції вирішується спеціалістами мультидисциплінарної команди на основі даних передопераційного обстеження пацієнта і оцінки рівня операційно-анестезіологічного ризику.

Вибір методики операції здійснює бариатричний хірург з урахуванням думки пацієнта, сформованої після отримання хворим від лікуючого лікаря максимально повної і достовірної інформації про особливості (індивідуальні переваги та недоліки) кожної з операцій, які потенційно можуть бути виконані. Особливий акцент в реалізації пацієнт-орієнтованого підходу повинен бути виконаний на окремих наслідках оперативного втручання, в тому числі на необхідності визначених змін в способі життя для підтримки бажаного результату.

Вибір методики хірургічного лікування проводиться на основі аналізу індивідуальних прогностичних факторів ефективності

Додаток 1

Загальні принципи дієтотерапії на етапі підготовки до операції

Розподіл добової калорійності на 3 основних і 2 проміжних прийоми їжі. Для кожного прийому їжі виділяти не менше 30–45 хв. Прийом рідини відокремити від вживання їжі – за 30 хв до або після. Рідину вживати маленькими ковтками. Норма споживання чистої рідини 1400–1800 мл на добу. Вміст жирів в порції не повинен перевищувати 5 г. Виключити з раціону продукти з високим вмістом цукру (>10 г на порцію). Перед проковтуванням їжу розжовувати до дуже рідкої консистенції. Виключити продукти, які мають потенційну здатність викликати обструкції: повітряну кукурудзу, горіхи, перегородки цитрусових, хурму, насіння, вироби з цільними зернами. Щільну їжу нарізати дуже маленькими шматочками.

Етапи післяопераційної дієтотерапії

1–2 день після операції. Перший крок – «чисті рідини».

Вживати не більше 100 мл рідини (1/2 чашки) в один прийом. Вода, розведений в 10 разів фруктовий сік, бульйон, кава без кофеїну, рідкий кисіль.

3–21 день після операції. Другий крок – «збагачені рідини».

Поступове збільшення споживаної рідини до 150 мл в один прийом. Калорійність добово-го раціону близько 1000 ккал, споживання білка 1,5–2 г/кг маси тіла. Знежирені кисломолочні продукти, соєве молоко, знежирений несолодкий йогурт, молочні нежирні супи, рідкі каші з рисової муки, пшеничної крупи. Подрібнені сезонні фрукти у вигляді рідких пюре, розчинені за схемою ентеральні суміші у вигляді коктейлів, несолодкі чаї.

3–6 тиждень після операції. Третій крок – «Вся їжа у вигляді гомогенного пюре».

Об'єм їжі, що з'їдається збільшується до 200 мл або 1 чашки. До раціону додаються такі подрібнені продукти, як: дитячі овочеві і фруктові пюре, дитячі м'ясні пюре з курки та індички, знежирені сир і сирні сири рідкої консистенції, яйця, хумус, тофу. Подрібнені в вигляді пюре овочеві суміші з додаванням білого м'яса курки або індички. Риба нежирних сортів 7 разів на тиждень після операції і далі об'єм їжі, що з'їдається не більше 200 мл або 1 чашки, порція м'ясної їжі не більше 60 г. У раціон додаються такі продукти, як добре розварені макарони та рис. Дозволені практично всі продукти, виключаючи жорстку яловичину, солодку і жирну їжу. Головне правило: білки – основна частина харчування. Вміст вуглеводів в одній порції – близько 30 г, за добу – 130 г.

і безпеки того чи іншого втручання, абсолютних і відносних протипоказань до різних видів операцій.

Пріоритетними методиками вибору є наступні баріатричні втручання:

- рукавна резекція шлунку (sleeve gastrectomy);
- шунтування шлунку в одній із сучасних модифікацій (за Ру чи з одним анастомозом).

Пріоритетний операційний доступ – лапароскопічний.

Вибір на користь інших методик оперативного лікування (в тому числі експериментальних, з незрозумілою чи недоведеною клінічною ефективністю, не визначеною безпечністю, відсутністю достовірної оцінки віддалених результатів), селекція пацієнтів для виконання однопортових втручань здійснюється консиліумом баріатричних хірургів.

Виконання білопанкреатичного шунтування (в модифікації Scoringo або з виключенням ДПК по Hess-Marceau) і бандажування шлунку повинно виконуватись суттєво

обмежено через високу частоту віддалених ускладнень та небажаних наслідків вказаних втручань.

Критерії ефективності баріатричної операції

- покращення якості життя;
- компенсація супутніх захворювань та метаболічних порушень;
- суттєве і стійке зниження маси тіла.

Серед цільових завдань баріатричного втручання пріоритетним є саме покращення якості життя пацієнта за рахунок компенсації супутніх захворювань та метаболічних розладів, а не досягнення «ідеальної» маси тіла, особливо якщо останнє пов'язано з підвищенням ризику для здоров'я та життя хворого.

В даний час не існує точних критеріїв призначення для певного пацієнта того чи іншого виду операції. Пацієнт бере участь у виборі операції разом з лікарем. Лапароскопічний доступ при баріатричних операціях має суттєві переваги над лапаротомічним та нині є пріоритетним, однак баріатричні

операції можуть виконуватися і у «відкритому» варіанті. Не рекомендується застосування абдомінопластики і ліпосакції для лікування морбідного ожиріння. Ці втручання можуть бути запропоновані після баріатричного хірургічного лікування після зниження та стійкої стабілізації маси тіла [2, 3, 5].

Спостереження і терапія після оперативного лікування

Ранній післяопераційний період

- Доцільно звернути особливу увагу на профілактику тромбоемболічних ускладнень (активізація хворих з перших годин після операції, призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), еластична компресія нижніх кінцівок).

Всім пацієнтам, які перенесли баріатричні операції, за винятком установки внутрішньошлункового балону, рекомендується призначення антибіотикопрофілактики.

На етапі хірургічного лікування і в ранньому післяопераційному періоді рекомендується проводити профілактику рабдоміолізу (тривалого роздавнення тканин) і гострої ниркової недостатності (рання активізація, при необхідності контроль рівня креатинфосфокінази (КФК) у крові, контроль сечовиділення, контроль рівня креатиніну в крові).

Особам з ЦД 2-го типу в перші дні після операції рекомендується частий контроль глікемії, при необхідності призначення інсулінотерапії. Рекомендується забезпечити пацієнтів письмовими інструкціями щодо харчового режиму після операції. Етапи післяопераційної дієтотерапії викладено в Додатку 1 [3, 5, 14–21, 25, 26, 34–37].

Віддалений період після оперативного лікування

Пацієнтам, які перенесли баріатричні операції, рекомендується пожиттєво перебувати під наглядом мультидисциплінарної команди, що має досвід лікування ожиріння, а також розуміння медичних, психологічних і психіатричних наслідків баріатричних операцій.

Рекомендується використання реєстру (бази даних) пацієнтів, які перенесли баріатричні операції, для організації їх активного диспансерного спостереження, лабораторного контролю та превентивної терапії, а також оцінки віддаленої ефективності і безпеки хірургії морбідного ожиріння.

Рекомендується споживання білка не нижче 60–120 г/добу, залежно від типу операції. При недостатньому споживанні білків рекомендується додаткове призначення ентеральних білкових сумішей, а в окремих випадках – парентеральне призначення білкових препаратів.

Нормалізація рівня гемоглобіну після перенесеної операції зазвичай відбувається протягом 3 місяців. Оцінку показників обміну заліза і вітаміну В12 рекомендується проводити через 3–6 місяців після операції і в подальшому щорічно. У пацієнтів з ЦД 2-го типу після хірургічного втручання питання про скасування/зниження дози пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну рекомендується вирішувати в індивідуальному порядку. Пацієнтам, у яких після операції рівень глікемії не знижується до цільових показників, рекомендовано продовжити відповідну терапію.

З метою своєчасної діагностики гіпоглікемічних станів рівень постпрандіальної глікемії рекомендовано оцінювати протягом 6 місяців після операції. Виникнення постпрандіальної гіпоглікемії у пацієнтів, які перенесли шунтування шлунку (ШШ) і біліопанкреатичне шунтування (БПШ), найбільш ймовірно в рамках демпінг-синдрому. При демпінг синдромі ефективним є відмова від легкозасвоюваних вуглеводів.

Визначення рівнів загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) для вирішення питання про відновлення гіполіпемічної терапії рекомендується проводити не раніше, ніж через 6 місяців після оперативного втручання.

Всім пацієнтам після баріатричних операцій, особливо після шунтуючих операцій (ШШ і БПШ) рекомендується прийом комплексу вітамінів і мікроелементів.

Коментар: Рестриктивні операції мінімально впливають на процеси всмоктування в кишечнику і тому в меншій мірі супроводжуються дефіцитом мікронутрієнтів. Незважаючи на рекомендований прийом стандартних полівітамінних препаратів, більш ніж 60 % пацієнтів після шунтуючих операцій потрібне додаткове призначення однієї або декількох специфічних добавок. Найбільш частими проявами вітамінної і мікронутрієнтної недостатності є: дефіцит вітаміну B12, заліза, фолієвої кислоти, дефіциту кальцію, вітаміну D, тіаміну, міді і цинку [23, 24].

Для профілактики порушень обміну кальцію всім хворим з 7–10-ї доби після шунтуючих операцій рекомендується призначи-

ти 1500–1800 мг препаратів кальцію і 1000–3000 МО вітаміну D на добу. Дослідження показників обміну кальцію і рівня 25 (ОН) D рекомендується проводити через 6 місяців після операції з метою корекції терапії.

Коментарі: З огляду наукової літератури, більшість пацієнтів з морбідним ожирінням мають дефіцит вітаміну D і вторинний гіперпаратиреоз, ще до проведення баріатричних втручань, які можуть посилитись після оперативного лікування і, при відсутності належної корекції, привести до важких порушень фосфорно-кальцієвого обміну.

Обстеження на предмет виключення вторинного гіперпаратиреозу, має проводитись через 6 місяців після ШШ і БПШ [3, 5, 22].

Додаток 2

Таблиця 1. Основні види вітамінної і мікроелементної недостатності після баріатричної операції і способи їх профілактики та лікування

Речовина	Симптоми дефіциту	Профілактика і терапія
Всім пацієнтам довічно призначаються полівітаміни з мінералами щодня (1–2 прийоми) плюс:		
Кальцій Вітамін D	Гіпокальціємія, остеопороз, вторинний гіперпаратиреоз, остеомаляція, переломи, нефролітіаз	1500–1800 мг елементарного Са на добу Вітамін D 1000–3000 МО на добу
За свідченнями (при виявленні клінічних та лабораторних симптомів) призначаються:		
Тіамін (Вітамін B1)	Хвороба бері-бері: нудота, блювота, запори, кардіоміопатія з серцевою недостатністю, енцефалопатія Верніке–Корсакова	Парентерально в дозі 100 мг/добу протягом 7–14 днів, далі або щодня перорально-по 10 мг
Вітамін B12	Анемія, полінейропатія	≥350 мкг/добу перорально, або 1000 мкг/місяць в/м, або 3000 мкг кожні 6 місяців в/м
Фолієва кислота	Анемія, вроджені вади розвитку	Жінкам дітородного віку перорально щодня 400–1000 мкг/добу
Залізо	Анемія	Перорально щодня (65–80 мг/добу) або в/м за схемою
Цинк	Зміни шкіри і нігтів, алопеція	Перорально щодня або через день в складі полівітамінних комплексів
Мідь	Анемія, нейтропенія, нейропатія	
Селен	Кардіоміопатія	
Вітаміни А, Е, К	Порушення зору, згортання крові	Перорально щодня або в/м за схемою
Білок	Випадіння волосся, набряки	60–120 г на добу з їжею *

Примітка: * Після рестриктивних операцій забезпечити таке добове надходження білка з їжею непросто, що вимагає активного консультування дієтолога.

- Всім пацієнтам рекомендований прийом фолієвої кислоти в дозі 800 мкг/добу, заліза не менше 80 мг/добу, вітаміну B12 в дозі не менше 350 мкг/добу перорально, тіамін при необхідності.

Коментар: Для своєчасної діагностики можливих метаболічних ускладнень всім пацієнтам без винятку, які перенесли будь-які бariatричні операції, рекомендується через 3 місяці після операції виконувати розгорнутий загальний клінічний аналіз крові, визначити рівень глюкози, ліпідів, HbA1c; кожні 6 місяців в перші 3 роки, а потім щорічно позитивно проводяться розгорнутий загальний клінічний аналіз крові, повний біохімічний аналіз крові, визначення ліпідів, рівнів феритину, цинку, міді, магнію, 25 (ОН) D, фолієвої кислоти, тіаміну (B1), ціанокобаламіну (B12) у крові, добової кальційурії і лужної фосфатази [3, 22].

За скаргами повинен проводитися додатковий лабораторний контроль:

- при порушеннях зору – визначення вітамінів А, Е і В1;
- при підвищеній кровоточивості – розгорнутий загальний клінічний аналіз крові, визначення протромбінового часу і міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС);
- при розвитку рефрактерного до терапії дефіциту вітаміну D – визначення паратгормону (ПТГ), остеокальцину, і остеоденситометрія;
- при появі неврологічних симптомів і скарг – визначення вітамінів B1, B12, Е, ніацину, а також міді в крові;
- при анемії – визначення феритину, вітамінів B12, А і Е, фолієвої кислоти, цинку і міді.

Через 2 роки після ШШ і БПШ рекомендується проведення остеоденситометрії. При наявності остеопорозу (Т-критерій $-2,5$) рекомендується призначити лікування.

Коментар: Препарати для лікування остеопорозу можуть бути призначені за умови нормальної забезпеченості кальцієм і вітаміном D (нормальні рівні загального та іонізованого кальцію, фосфору, 25 (ОН) D в крові). При призначенні біфосфонатів методом вибору є в/в введення, щоб уникнути неадекватної абсорбції, виразкових та ерозивних уражень в області анастомозів.

При рецидиві ожиріння, рекомендується інформувати пацієнтів про можливість додаткових маніпуляцій і виконання повторних операцій.

Пацієнтів репродуктивного віку рекомендується попереджати про наявність протипоказань до вагітності в період інтенсивного зниження маси тіла, що триває протягом 2 років після операції. Винятком є операція бандажування шлунка, так як при вагітності можливе регулювання бандажа.

Пацієнтам з синдромом обструктивного апное сну, яким проводиться лікування методом неінвазивної вентиляції легенів у режимі постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP), рекомендується регулярне лікарське спостереження. Після значного зниження маси тіла (≥ 10 % від вихідного) рекомендується проведення полісомнографічного обстеження для оцінки необхідності продовження CPAP терапії та оптимізації лікувального тиску.

Література

1. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. (2009). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. JAMA. 2004; 292 (14): 1724. doi: 10.1001/jama.292.14.1724.
3. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society for obesity. Obesity. 2013; 21 (S1): S1-S27. doi: 10.1002/oby.20461.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr. Pract. 2016; 22 (Supplement 3): 1-203. doi: 10.4158/ep161365.gl.
5. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obesity Facts. 2013; 6 (5): 449-468. doi: 10.1159/000355480

6. Guidelines for Laparoscopic and Open Surgical Treatment of Morbid Obesity. *Obes. Surg.* 2000; 10 (4): 378-379. doi: 10.1381 / 096089200321629184
7. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine.* 2009; 122 (3): 248-256.e245. doi: 10.1016 / j.amjmed.2008.09.041.
8. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2010; 163 (5): 735-745. doi: 10.1530 / eje-10-0514.
9. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (17): 1567-1576. doi: 10.1056 / NEJMoa1200225.
10. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (17): 1577-1585. doi: 10.1056 / NEJMoa1200111.
11. Hofso D, Jensen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2010; 164 (2): 231-238. doi: 10.1530 / eje-10-0804.
12. Hsu LKG, Benotti PN, Dwyer J, et al. Nonsurgical Factors That Influence the Outcome of Bariatric Surgery. *Psychosom. Med.* 1998; 60 (3): 338-346. doi: 10.1097 / 00006842-199805000-00021.
13. Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, et al. Do Psychosocial Variables Predict Weight Loss or Mental Health after Obesity Surgery? A Systematic Review. *Obes. Res.* 2004; 12 (10): 1554-1569. doi: 10.1038 / oby.2004.195.
14. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015 Executive Summary. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (4): 413-437. doi: 10.4158 / ep15672.gl.
15. Dronge AS. Long-term Glycemic Control and Postoperative Infectious Complications. *Arch. Surg.* 2006; 141 (4): 375. doi: 10.1001 / archsurg.141.4.375.
16. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest.* 2004; 126 (3): 338S-400S. doi: 10.1378 / chest.126.3_suppl.338S
17. D, Marmuse JP. Rhabdomyolysis after Laparoscopic Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2004; 14 (1): 91-94. doi: 10.1381 / 096089204772787356.
18. Mognol P, Vignes S, Chosidow de Freitas Carvalho D, Valezi A, de Brito E, et al. Rhabdomyolysis after Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2006; 16 (6): 740-744. doi: 10.1381 / 096089206777346655
19. Brolin R. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4 (5): 464-469. doi: 10.1016 / s1091-255x (00) 80087-6
20. Martin L. Pregnancy after adjustable gastric banding * 1. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95 (6): 927-930. doi: 10.1016 / s0029-7844 (00) 00819-x.
21. Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, et al. Contraceptive Treatment after Biliopancreatic Diversion Needs Consensus. *Obes. Surg.* 2003; 13 (3): 378-382. doi: 10.1381 / 096089203765887697
22. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2010; 95 (11): 4823-4843. doi: 10.1210 / jc.2009-2128.
23. Brolin RE, Leung M. Survey of Vitamin and Mineral Supplementation after Gastric Bypass and Biliopancreatic Diversion for Morbid Obesity. *Obes. Surg.* 1999; 9 (2): 150-154. doi: 10.1381 / 096089299765553395.
24. Gasteyer C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often can not be prevented by standard multivitamin supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 87 (5): 1128-1133. doi: 10.1093 / ajcn / 87.5.1128.
25. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2009; 5 (4): 444-449. doi: 10.1016 / j.soard.2008.08.004.
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930. doi: 10.1210 / jc.2011-0385.
27. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine.* 2009; 122 (3): 248-256.e245. doi: 10.1016 / j.amjmed.2008.09.041.
28. Busetto L, Dixon J, De Luca M, et al. Bariatric Surgery in Class I Obesity. *Obes. Surg.* 2014; 24 (4): 487-519. doi: 10.1007 / s11695-014-1214-1.
29. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes and Only Mild Obesity. *Diabetes Care.* 2012; 35 (7): 1420-1428. doi: 10.2337 / dc11-2289.
30. Choi J, Digiorgi M, Milone L, et al. Outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding in patients with low body mass index. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2010; 6 (4): 367-371. doi: 10.1016 / j.soard.2009.09.021.
31. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg / m². *Surgery.* 2011; 150 (4): 684-691. doi: 10.1016 / j.surg.2011.07.069.
32. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with BMI <35 kg / m²: An Integrative Review of Early Studies. *Obes. Surg.* 2010; 20 (6): 776-790. doi: 10.1007 / s11695-010-0113-3
33. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric Surgery for Weight Loss and Glycemic Control in Nonmorbidly Obese Adults With Diabetes. *JAMA.* 2013; 309 (21) 2250. doi: 10.1001 / jama.2013.4851.
34. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex Allows Fast-Track Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2013; 23 (10): 1558-1563. doi: 10.1007 / s11695-013-0926-y.
35. Gaszynski T, Szcwyczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (2): 236-239. doi: 10.1093 / bja / aer330.
36. Carron M, Gasparetto M, Vindigni V, Foletto M. Laparoscopic surgery in a morbidly obese, high-risk cardiac patient: the benefits of deep neuromuscular block and sugammadex. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113 (1): 186-187. doi: 10.1093 / bja / aeu211.
37. Olesnicki BL, Traill C, Marroquin-Harris FB. The effect of routine availability of sugammadex on postoperative respiratory complications: a historical cohort study. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83 (3): 248 - 254. doi: 10.23736 / s0375-9
38. Тодуров І.М., Плегуда О. І., Перехрестенко О.В., Калашніков О.О., Косюхно С.В., Кучерук В. В., Щитов О.В., Потапов О.А. Вплив рукавної резекції шлунка на вуглеводний обмін у хворих на ожиріння. *Журнал «Клінічна анатомія та оперативна хірургія».* - 2017 - № 4. - С. 113 - 118. doi:10.24061/1727-0847.16.4.2017.109

Вілдагліптин: світовий погляд на молекулу і новітні рекомендації

М. С. Черенько, Б. М. Маньковський

До 2000-х років основним підходом до лікування пацієнтів із цукровим діабетом було зниження глікемії шляхом призначення метформіну і препаратів сульфонілсечовини. Проте за 10–20 років до цього почалося активне вивчення інкретинів та їх впливу на секрецію інсуліну. Результатом цього стало винайдення вілдагліптину, як першого представника групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Це докорінно змінило підхід у лікуванні цукрового діабету і призвело у подальшому до патофізіологічного та індивідуалізованого підходу у виборі терапії.

У останньому спільному консенсусі Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету щодо менеджменту гіперглікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу інгібітори ДПП-4 виступають потужною і безпечною групою пероральних цукрознижуючих препаратів, яка може застосовуватися як у пацієнтів без серцево-судинної та ниркової патології, так і у складі комбінованої терапії з агоністами глюкагон-подібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 (ІНГКТ-2). До цієї групи належать сітагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин і алогліптин. На ринку України на сьогодні представлені тільки вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин (згідно Державного реєстру лікарських засобів) [2, 5].

Фармакологічні особливості

У відповідь на надходження в організм поживних речовин, насамперед вуглеводів, виділяються інкретини (глюкагон-подібний пептид 1-го типу та глюкозозалежний інсулінотропний пептид), які регулюють постпрандіальну секрецію інсуліну та глюкагону, і, у свою чергу, гіперглікемію. Приріст інкретинів відбувається через 10–15 хв після прийому їжі і зазвичай рівень глікемії на 50–70 % залежить від їх активності [17].

Інкретини швидко інактивуються дипептидилпептидазою 4 типу – ферментом, що знаходиться на клітинній поверхні у зв'язаному з пептидазою стані, а також у вільному стані у циркулюючій крові. Активність ДПП-4 позитивно корелює з ва-

гою, метаболічним синдромом, інсуліно-резистентністю, і значно вища у хворих на цукровий діабет з ожирінням у порівнянні із загальною популяцією [21, 22].

Вже на початковій стадії розвитку цукрового діабету (порушення глікемії натще та порушення толерантності до вуглеводів) відмічають зниження інкретинового ефекту, що може бути раннім маркером дисфункції β-клітин. Призначення інгібіторів ДПП-4 завдяки глюкозозалежній дії сприяє адаптації β-клітин до інсулінорезистентності та посилює їх чутливість до інсуліну, що зрештою покращує їх функціонування [10, 11, 17, 20, 21].

У родині інгібіторів ДПП-4 вілдагліптин має найпотужніший зв'язок із центром ферменту та довше блокує його функцію (приблизно 55 хв, у той час як ця цифра буде нижча для сакса- і сітагліптину). По закінченню цього часу комплекс вілдагліптину і ДПП-4 розпадається, і з активним центром ферменту починає взаємодію нова молекула препарату. Вілдагліптин швидко всмоктується, в основному в тонкому кишківнику, і не потребує корекції дози залежно від віку, статі, ваги, прийому їжі, порушенні функції печінки або вживання інших препаратів. Вілдагліптин

М. С. Черенько, к. мед. н., доцент

Кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Б. М. Маньковський, д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика,
Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

має високу біодоступність, зв'язується з білками плазми на 10 % і у вигляді неактивного метаболіту виводиться переважно нирками. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації нижче 50 мл/хв/м², рекомендується зниження дозування удвічі [7, 13, 14].

Зниження активності ДПП-4 досягає 90 % вже через 15 хв після прийому препарату і зберігається на рівні 70-90 % впродовж всієї доби. Це забезпечує тривале підвищення концентрації інкретинів у крові, регулюється також співвідношення інсуліну і глюкагону, знижується нічний глюконеогенез у печінці, завдяки чому стабілізується рівень глікемії як пост-, так і препрандіальної. Як наслідок нормалізації секреції глюкагону – значно знижується ризик гіпоглікемій [16].

Досвід застосування

Реєстрація вілдагліптину розпочалася у 2002 році і завершилася у 2006 році. У 2002-2003 роках було проведено 4-тижневе плацебо-контрольоване дослідження, яке підтвердило ефективне зниження глікованого гемоглобіну на 0,4 % від попереднього рівня 7,1-7,2 %. В ньому також було доведено вищі рівні глюкагон-подібного пептиду 1-го типу, покращення функції β-клітин та зниження рівня глюкагону під час їжі [9, 10, 12].

Після цього оцінили ефективність вілдагліптину (50 мг 1 раз на добу) у пацієнтів з неадекватним глікемічним контролем, які отримували метформін. Вілдагліптин знижував глікований гемоглобін на 1,1 % після 52 тижнів лікування від вихідного рівня ~ 7,7 % у порівнянні з плацебо. Таке покращення рівня глікемічного контролю можна пояснити як посиленням секреції інсуліну, так і зниженням потреби в інсуліні, як це було показано у стандартизованих тестах з їжею [11].

Ці спостереження були продовжені у великих багатоцентрових дослідженнях, які включали понад 17 000 пацієнтів та стосувалися вивчення ефективності препарату як у моно-, так і у комбінованій терапії [9].

Узагальнюючи всі отримані дані, варто підкреслити, що вілдагліптин показував стабільні результати щодо зниження і утри-

мання глікованого гемоглобіну, без набору ваги і з мінімальними ризиками щодо гіпоглікемії. Зниження глікованого гемоглобіну залежало від стартової цифри і склало 2,1 %, якщо початковий рівень був більше 10,6 %; 1,8 % – від стартового рівня 9,5 %; 1,2 % від 8,5 %; 0,7 % від 7,7 %; 0,5 % від 6,9 % [9, 12, 23].

Загальновідомо, що будь-яка терапія цукрового діабету, що призводить до зниження глюкози нижче ниркового порогу її виведення, буде призводити до набору ваги (за рахунок зниження втрати калорій). Однак після оцінки даних щодо монотерапії вілдагліптином було показано зниження ваги приблизно на 0,5 кг, до того ж це було більш виразно для пацієнтів із нижчим рівнем глікемії. До того ж це поєднувалося із зниженням систолічного і діастолічного тиску, а також рівнем тригліцеридів [9].

Декілька досліджень стосувалися вивчення ризику гіпоглікемій, проте одне з найбільш визначних є дослідження у пацієнтів із порушенням глікемії натще та порушенням толерантності до глюкози. У 12-тижневому дослідженні за участю 179 осіб, які отримували вілдагліптин 50 мг 1 раз на добу або плацебо, виявили зменшення на 32 % постпрандіальних коливань глікемії без проявів гіпоглікемії. Відсутність гіпоглікемії стає ще важливішою, враховуючи вік пацієнтів, адже більше половини (n=144) рандомізованих пацієнтів були старше ≥ 65 років. Як відомо, саме ця популяція, особливо схильна до гіпоглікемії. До того ж жоден пацієнт, який отримував вілдагліптин, не зазнав гіпоглікемії протягом подальшого 12-місячного продовження дослідження, незважаючи на покращення глікемічного контролю [2, 5, 7, 8, 15].

У дослідженні 2789 пацієнтів із середнім стартовим рівнем глікованого гемоглобіну 7,3 %, які вже отримували максимально переносимі дози метформіну, були рандомізовані для отримання або вілдагліптину (50 мг двічі на день), або глімепіриду (2-6 мг на добу) протягом 1 року. Ефективність між двома групами лікування була досягнута із середнім рівнем глікованого гемоглобіну 6,75 % та 6,71 % відповідно, проте вілдагліптин асоціювався зі значним зниженням

частоти та тяжкості гіпоглікемії, до того ж гіпоглікемії частіше фіксувалися на менших дозах глімепіриду [3, 4, 18].

Також цікавим було дослідження, проведене серед пацієнтів із цукровим діабетом зі стажем більше 15 років, які перебували на інсулінотерапії не менше ніж 6 років, із базовим рівнем HbA1c 8,4 % та середньодобовою дозою інсуліну до 82 ОД. Незважаючи на зниження рівня глікованого гемоглобіну, епізоди гіпоглікемії були менш частими та менш важкими у пацієнтів, які отримували лікування вілдагліптіном у порівнянні з плацебо [19].

Зведений аналіз даних 58 досліджень (вілдагліптин, n = 10 331; препарати порівняння, n = 8068) показав подібну частоту розвитку побічних явищ, серйозних побічних явищ, дострокового припинення лікування та смертей в обох групах. Ці дані підкріплені результатами дослідження EDGE (n = 45 868), в якому частота розвитку побічних явищ була аналогічною в групах лікування вілдагліптіном (5,3 %) і препаратом порівняння (5,7 %) [6, 13].

Дослідження VERIFY – що нового?

Стартовою терапією цукрового діабету за всіма сучасними рекомендаціями разом із модифікацією способу життя та дієтотерапією вже довго залишається метформін, а інтенсифікація терапії рекомендована тільки, якщо не досягнуто цільового значення глікованого гемоглобіну (7 %). Проте часто додавання препарату другої лінії занадто відстрочено, що призводить до погіршення глікемічного контролю і тривалого негативного впливу гіперглікемії. Проте останні дослідження доводять важливість досягнення глікемічного контролю у перші 12 місяців від встановлення діагнозу цукрового діабету, адже це дозволяє довше утримувати адекватні рівні глікемії та знижує ризики ускладнень [24]. Звідси витікає гіпотеза про раннє комбіноване лікування, що має враховувати весь накопичений досвід різного патогенетичного впливу різних груп цукрознижувачих препаратів [2, 5].

Дані одного з найбільших метааналізів останніх років щодо 15 рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали вплив монотерапії метформіном та комбінованої терапії з метформіном у пацієнтів, що не лікувалися до цього, показали переваги останньої. Так комбінована терапія давала можливість швидше знизити глікований гемоглобін, підвищувала вірогідність підтримання його у межах до 7 %, а також вірогідно знижувала глікемію натще у порівнянні з монотерапією метформіном [24].

Все це стало приводом для проведення рандомізованого, подвійного-сліпого дослідження VERIFY, метою якого стало вивчення безпеки та ефективності раннього призначення комбінованої терапії вілдагліптіном і метформіном.

Дизайн дослідження

У дослідження включали пацієнтів 18–70 років, з встановленим діагнозом цукрового діабету до 2 років, глікованим гемоглобіном 6,5–7,5 %, індексом маси тіла – 22–40 кг/м². Пацієнтам призначався метформін, з поступовою титрацією до максимальної переносимої дози 1000–2000 мг на добу, після чого рандомізувалися у перший період, в якому до метформіну додавали вілдагліптин 50 мг 2 рази на добу або плацебо. Глікований гемоглобін вимірювали кожні 3 місяці, і якщо він перевищував 7 %, то пацієнтам із групи плацебо додавали вілдагліптин, чим розпочинався 2-й період дослідження. У третьому періоді дослідження пацієнтам, що не досягли цільових показників глікованого гемоглобіну до 7 %, призначали інсулін.

Первинною кінцевою точкою був час до переходу на 2-й період, тобто неефективності лікування. Вторинними кінцевими точками були безпека і переносимість, рівень глікованого гемоглобіну на старті та наприкінці 2-го періоду, зростання глікемії натще.

З 4524 пацієнтів у дослідження було включено 2001 особу, з яких 811 і 787 завершили 5-річне лікування (у групі вілдагліптину

Таблиця 1. Побічні явища у дослідженні VERIFY

Побічні явища	Вілдагліптин + метформін (n=998)	Метформін (n=1001)
Артралгія	100 (10 %)	94 (9,4 %)
Гіпоглікемія	13 (1,3 %)	9 (0,9 %)
Новоутворення (доброякісні, злоякісні)	62 (6,2 %)	54 (5,4 %)
Ураження підшлункової залози	10 (1 %)	9 (0,9 %)
Інфекції сечових шляхів	73 (7,3 %)	71 (7,1 %)

і монотерапії відповідно). Середній вік пацієнтів склав 54 роки, індекс маси тіла 31 кг/м², а рівень глікованого гемоглобіну 6,8 %, без статистично достовірної різниці між групами.

Частота первинної неефективності лікування і переходу на 2-й етап склала 43,6 % у групі комбінованої терапії та 62,1 % у групі терапії метформіном, до того ж медіана часу для цього склала 61,9 (29,9 – не досягнуто) і 36,1 (15,3 – не досягнуто) місяців відповідно. Вірогідність неефективності лікування була статистично нижча у комбінованій групі ([HR] 0,51 [95 % CI 0,45–0,58]; p<0,0001). Так само і за іншими вторинними кінцевими точками – безсумнівна перевага комбінованої терапії вілдагліптином.

Щодо ускладнень цукрового діабету, то вони не вивчалися прицільно, проте було показано, що ризик виникнення макросудинних ускладнень був нижчий у комбінованій групі (2,4 % проти 3,3 %). Частота виникнення побічних явищ не відрізнялася між групами, конкретні показники наведені у таблиці 1.

VERIFY – це перше рандомізоване клінічне дослідження, яке вивчало віддалені клінічні переваги ранньої комбінованої терапії. Статистично достовірно була показана ефективність швидшого зниження стартової гіперглікемії на подвійній терапії, яка супроводжувалася більш тривалою підтримкою адекватного функціонування β-клітин, хорошою переносимістю і зменшенням ускладнень цукрового діабету [1].

Висновки

Цукровий діабет 2-го типу характеризується прогресивним погіршенням контролю глікемії, тому часто комбінована терапія стає необхідною, однак затримка у її призначенні часто може значно погіршити перебіг хвороби. Інгібітори ДПП-4 – потужна і безпечна група препаратів, які мають глюкозозалежний вплив на вуглеводний обмін, нейтральний вплив на вагу та вкрай низький ризик гіпоглікемії, до того ж покращує функціонування β-клітин. Світовий досвід застосування вілдагліптину – найдовший серед інших представників цієї групи, і препарат зарекомендував себе як у монотерапії, так і у комбінованому лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, а також із предіабетом.

Першим вітчизняним генериком вілдагліптину в Україні є препарат Гліптар виробництва АТ «Київмедпрепарат», виготовлений з якісної європейської субстанції. Препарат Гліптар співставний за ефективністю і безпекою з оригінальним вілдагліптином, що дозволяє широко застосовувати його для лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу в Україні.

Література

1. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Prato SD; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. – *Lancet*. - 2019;394:1519-1529.
2. A.J. Ahmann, L.A. Barbour, A. Basu et al. Standards in diabetes care 2020 // *Diabetes care*. – 2020. – V. 43, Suppl. 1. P.110.
3. Hong AR, Lee J, Ku EJ et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* - 2015. - 109:141–148.
4. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* – 2014. - 16:403–409.
5. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes

- (EASD) / M.J.Davies, D.A. D'Alessio, J. Frandkin et al. // *Diabetologia*. – 2018. – V. 61. – P. 2461-2498.
6. Демидова Т.Ю. Вилдаглиптин: десять лет на службе пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Путь открытий, инноваций и успеха в клинической практике. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(5):336-347.
 7. Жердьева Н.М. Ингибитор дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптин - шляхи успіху в практиці клініциста // *Практикуючий лікар*. – 2020. – Т. 9, №1. – С. 45-48.
 8. Alvarez G.F, Tofe P.S., Krishnarajah G., Lyu R., Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study// *Diabetes Obes. Metab.* - 2008. - 10 (Suppl. 1). - P.25-32.
 9. Ahrén B, Foley JE. The vildagliptin experience – 25 years since. The Initiation Of The Novartis Foley Je, Ahren B. The Vildagliptin Experience - 25 Years Since The Initiation Of The Novartis Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapy Programme And 10 Years Since The First Vildagliptin Registration. *Eur Endocrinol*. 2017;13(2):56-61.
 10. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al., Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:2078-84.
 11. Ahrén B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A, Improved meal-related β -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year, *Diabetes Care*, 2005;28:1936-40.
 12. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin Kozlovski P, Paldanius PM, et al. Clinical Safety and Tolerability of Vildagliptin - Insights from Randomised Trials, Observational Studies and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol*. 2017;13(2):68-72.
 13. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients \geq 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):257-267.
 14. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia// *Diabetes Obes. Metab.*– 2008. – 10. – P.675-682.
 15. He Y.L., Sadler B.M., Sabo R. et al. The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers// *Clin. Pharmacokinet.*– 2007.– 46.– P.787-802.
 16. Rosenstock J., Foley J.E., Rendell M., et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance// *Diabetes Care*.– 2008.– 31.– P.30-35.
 17. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B., et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy// *Diabetes Obes. Metab.*– 2009.– 11.– P.157-166.
 18. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // *Diabetologia*.– 2007.– 50.– P.1148-1155.
 19. Ottobelli Chielle E, de Souza WM, da Silva TP, et al. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. *Clin Biochem*. 2016;49(7-8):548-553.
 20. Sell H, Bluher M, Kloting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083-4090.
 21. Ahmed RH, Huri HZ, Muniandy S, et al. Altered circulating concentrations of active glucagon-like peptide (GLP-1) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in obese subjects and their association with insulin resistance. *Clin Biochem*. 2017;50(13-14): 746-749.
 22. Evans M, Schweizer A, Foley JE. An approach to reporting pooled HbA1c reductions to maximize the accuracy of between – drug comparisons: HbA1c reductions with vildagliptin monotherapy. *Diabetes*. 2015;(64):suppl. 1:A332.
 23. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycaemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019; 42: 416-26.
 24. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 410-17.

Б. М. Маньковський¹,
Є. Мошковиць²,
Н. В. Скрипник³,
Н. В. Пасечко⁴,
Н. В. Пашковська⁵,
А. М. Урбанович⁶,
Л. А. Міщенко⁷,
Є. М. Марцинник⁸,
Я. А. Саєнко⁹,
А. В. Ягенський¹⁰,
І. І. Смірнов¹¹,
К. О. Зуєв¹²

Резолюція Експертної наради на тему «Нові наукові дані по емплагліфлозину та невикористані можливості для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу»

22 лютого 2021 року відбулась нарада експертів, організована та проведена компанією Берінгер Інгельхайм, за участю експертів в галузі ендокринології та кардіології. Метою даної Експертної наради було представлення та обговорення нових наукових даних щодо молекули емплагліфлозину, які були нещодавно опубліковані, важливість більш широкого впровадження групи інгібіторів натрій-залежного ко-транспортю глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), зокрема, емплагліфлозину в повсякденну клінічну практику українських спеціалістів та нові можливості в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які можна отримати, впроваджуючи в практичну діяльність спеціалістами — ендокринологами України нових наукових даних щодо емплагліфлозину. Нарада відбулась у гібридному онлайн/офлайн форматі за участю провідних українських фахівців та міжнародного експерта в галузі діабетології з Ізраїлю.

Чому так важливо говорити про цю проблему?

Масштабні контрольовані клінічні дослідження, що довели кардіоренальну користь емплагліфлозину та інших іНЗКТГ-2, започаткували нову еру в лікуванні цукрового діабету 2-го типу, змістивши акцент з контролю глікемії на профілактику віддалених ускладнень. Однак, незважаючи на переконливі дані про користь іНЗКТГ-2, в нашій країні ці препарати й досі призначають рідко, включаючи навіть пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим кардіоваскулярним ризиком. Натомість використання похідних сульфонілсечовини аж ніяк не скорочується попри відсутність надійних доказів кардіоренальних переваг, підвищений ризик гіпоглікемії і найнижчий щабель у сучасних рекомендаціях з лікування ЦД 2-го типу. В результаті сотні тисяч українців із ЦД 2-го типу піддаються невинуватому ризику раннього розвитку діабетичних ускладнень і передчасної смерті, в той час, як ці ризики можливо попередити.

Перше пояснення такої ситуації, що спадає на думку — вартість лікування. Дійсно, похідні сульфонілсечовини — це на сьогоднішній день найдешевші цукрознижувальні препарати. Але насправді вартість іНЗКТГ-2 не є такою високою, як наприклад у агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1). Вона прийнятна для багатьох українських пацієнтів, особливо, якщо пояснити їм переваги такого лікування щодо скорочення ризику ускладнень та подовження тривалості життя. Тому «насправді» основним бар'єром на шляху до більш широкого використання іНЗКТГ-2 в Україні є клінічна інерція лікарів.

¹ Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра діабетології, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України

² Голова Інституту ендокринології, діабетології та метаболічних захворювань, клініка Кларіт (м. Рамат Ган, Ізраїль), професор

³ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології, д. мед. н., професор

⁴ Тернопільський державний медичний інститут імені І. Я. Горбачевського, кафедра внутрішньої медицини №1, д. мед. н., професор

⁵ Буковинський державний медичний університет, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, д. мед. н., професор

⁶ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, д. мед. н., професор

⁷ ДУ ННЦ «Інститут ім. академіка М. Д. Стражеска», відділ артеріальної гіпертензії, д. мед. н., професор

⁸ ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності» МОЗ України, к. мед. н., доцент

⁹ Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України, відділ діагностики і лікування метаболічних захворювань, к. мед. н.

¹⁰ Волинський обласний центр кардіоваскулярної патології та тромболізу, д. мед. н., професор

¹¹ Харківська обласна клінічна лікарня, ендокринологічне відділення, к. мед. н.

¹² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, відділ патології, к. мед. н.

Саме тому група провідних українських фахівців в галузях ендокринології та кардіології зібрались на нараду, щоб обговорити цю проблему та запропонувати шляхи її вирішення.

Нові наукові дані по емпагліфлозину відкривають нові клінічні горизонти

Відкрив нараду член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика Борис Микитович Маньковський. Його виступ був присвячений новим клінічним даним по емпагліфлозину.

Зокрема, Б. М. Маньковський зазначив, що лікарі мають завжди пам'ятати про той факт, що переважну більшість пацієнтів із ЦД 2-го типу вбиває не гіперглікемія безпосередньо, а віддалені діабетичні ускладнення, перш за все серцево-судинні й ниркові. Саме тому, сучасний підхід до лікування цього захворювання центрований не тільки і не стільки на корекції рівня глюкози крові, скільки на профілактиці кардіоваскулярних та ренальних ускладнень. Основним інструментом в руках ендокринологів для реалізації цього завдання сьогодні є іНЗКТГ-2, що на додачу до цукрознижувальної дії мають доведену ефективність у покращенні кардіоваскулярних та ренальних наслідків.

Професор Б. М. Маньковський зауважив, що останнім часом увагу клініцистів усього світу привертали дані по ефективності іНЗКТГ-2 у профілактиці розвитку та прогресування серцевої недостатності (СН), причому не тільки у осіб з ЦД 2-го типу. Кілька досліджень показали суттєве зниження ризику госпіталізації з приводу СН та незначне скорочення серцево-судинної смертності при застосуванні різних іНЗКТГ-2 у пацієнтів з ЦД 2-го типу чи без нього.

Все почалось 5 років тому з результатів дослідження EMPA-REG OUTCOME, яке послужило поштовхом у подальшому вивченні інших молекул групи інгібіторів НЗКТГ-2 щодо ефективності у пацієнтів з ЦД 2-го типу

та ССЗ, а також у пацієнтів з СН з ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME брали участь пацієнти із ЦД 2-го типу та діагностованим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ) переважно ($\approx 90\%$), 10% з яких мали встановлену СН на момент включення у дослідження. Тільки 70% пацієнтів мали СС події в анамнезі. Третина з включених у дослідження пацієнтів не мали ніяких серцево-судинних подій. Щодо результатів дослідження EMPA-REG OUTCOME, вони вигідно відрізнялись від усіх результатів досліджень інших молекул в групі інгібіторів НЗКТГ-2, в які були включені пацієнти з ЦД 2-го типу. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин продемонстрував не лише максимальне зниження ризику госпіталізації з приводу СН (на 35%), але й достовірне зниження ризику кардіоваскулярної смертності (на 38%) у пацієнтів із ЦД 2-го типу та діагностованим АСССЗ.

Результати EMPA-REG OUTCOME знайшли переконливе підтвердження й в умовах реальної клінічної практики — в широкомасштабному дослідженні реальної клінічної практики EMPRISE. У ньому порівнювали результати терапії емпагліфлозином та інгібітором дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), і було показано достовірне зниження ризику госпіталізації з приводу СН на 44% в групі іНЗКТГ-2 у порівнянні з іДПП-4 на тлі стандартної терапії.

Наступним довгоочікуваним дослідженням молекули емпагліфлозину щодо ефективності та безпеки молекули у пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) та ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу було дослідження EMPEROR-Reduced, основною метою якого була оцінка впливу емпагліфлозину на перебіг вже існуючої СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ). В цьому масштабному багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь понад 3730 осіб з СН (ФВ менше 40%) із ЦД або без діабету. Емпагліфлозин вперше призначали саме з метою лікування СН, а не контролю глікемії.

Дослідження EMPEROR-Reduced підтвердило, що ЦД 2-го типу є незалежним кардіоренальним фактором ризику у пацієнтів із СН.

ЦД 2-го типу приблизно вдвічі підвищував ризик госпіталізації з приводу СН та ниркових подій.

Проаналізувавши результати лікування, автори встановили, що емплагліфлозин знизив комбіновану первинну кінцеву точку (серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу СН) на 25 % порівняно з плацебо (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$). Різниця між групами була суттєвою вже з перших місяців лікування та наростала з часом. Цікаво, що емплагліфлозин майже однаково знижував комбіновану первинну кінцеву точку як у пацієнтів з ЦД (ВР 0,72; 95 % ДІ 0,6–0,87), так і у пацієнтів без діабету (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,64–0,97). Вихідний рівень HbA1c не впливав на комбіновану первинну кінцеву точку. Також емплагліфлозин достовірно знизив вторинну кінцеву точку (загальну кількість підтверджених випадків госпіталізації через погіршення СН) порівняно з плацебо (ВР 0,7; 95 % ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$).

Заслугує на увагу той факт, що в групі емплагліфлозину швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) знижувалась значно повільніше порівняно з групою плацебо у пацієнтів з ЦД та без нього. Достовірне зниження ризику розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) або стійкого зниження рШКФ (Об'єднана ниркова кінцева точка) в групі емплагліфлозину призвело до зменшення ниркових наслідків на 50 % порівняно з групою плацебо (ВР 0,5 95 % ДІ 0,32–0,77). Ці дані свідчать про наявність переконливих нефропротективних властивостей емплагліфлозину у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду з ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу. Подальший підгруповий аналіз показав, що виражений нефропротективний ефект емплагліфлозину проявляється незалежно від початкових показників ШКФ у пацієнтів з різним ступенем тяжкості СНзнФв та ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу.

Важливо, що у осіб без ЦД емплагліфлозин не знижував рівень HbA1c, що підтверджує його глюкозозалежний цукрознижувальний ефект. Не було зареєстровано жодного випадку діабетичного кетоацидозу чи епізоду важкої гіпоглікемії, що дає змогу

порівнювати безпеку цукрознижувальної дії цього препарату з плацебо.

Отже, враховуюче все вищесказане, можна зробити висновок, що низка масштабних рандомізованих контрольованих досліджень та випробування в умовах реальної клінічної практики чітко демонструють кардіо- і ренопротективні властивості емплагліфлозину, як у хворих на ЦД 2-го типу, так і в осіб із СН без діабету.

Далі в рамках Експертної наради було розглянуте наступне питання: **що нового в Рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2021 та що необхідно впроваджувати в практичну діяльність спеціалістів?**

Міжнародний експерт з Ізраїлю професор Євген Мошкович розглянув оновлені настанови Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2021 та проаналізував доказову базу щодо іНЗКТГ-2, на якій ґрунтуються певні розділи оновлених Рекомендацій ADA 2021.

На початку свого виступу професор Є. Мошкович звернув увагу на так званий кардіоренальний синдром при ЦД 2-го типу. Його суть полягає у прогресивному погіршенні ниркової гемодинаміки у відповідь на порушену серцеву діяльність та навпаки. Це хибне коло можна розірвати за допомогою застосування в своїй практичній діяльності препаратів групи іНЗКТГ-2, адже вони мають і кардіо-, і ренопротективні властивості.

Професор Є. Мошкович навів результати нещодавнього масштабного неінтервенційного дослідження CAPTURE, метою якого було вивчення поширеності АСССЗ та підходів до лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Дослідження проводилося в 13 країнах світу (Аргентині, Австралії, Бразилії, Чехії, Китаї, Франції, Угорщині, Ізраїлі, Італії, Японії, Мексиці, Саудівській Аравії та Туреччині) із залученням майже 10 тисяч дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу, діагностованим щонайменше за 180 днів до включення. У ході дослідження виявилось, що приблизно третина хворих на ЦД 2-го типу має АСССЗ. Водночас лише близько 15 % пацієнтів отримували іНЗКТГ-2, 8 % — арГПП-1,

20 % — комбінацію цих препаратів. Частота прийому цих препаратів майже не відрізняється між пацієнтами з та без АСССЗ.

Таким чином, в реальній клінічній практиці частота застосування препаратів з доведеними кардіопротективними властивостями у пацієнтів з ЦД 2-го типу є досить низькою, тому говорити про ефективну профілактику кардіоваскулярних ускладнень наразі не доводиться. Саме тому, важливо обговорювати питання застосування сучасних засобів лікування, які знайшли передове місце в міжнародних Рекомендаціях щодо лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу, які здатні попередити ускладнення ЦД 2-го типу, та які обов'язкові до застосування практикуючими спеціалістами.

Останнім часом доказова база кардіоренальної користі іНЗКТГ-2 у лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу доповнилась результатами рандомізованих клінічних досліджень, що знайшло відображення в оновлених Рекомендаціях ADA 2021 року. Варто зазначити, що стандарти ADA — це на сьогодні найбільш об'ємне та докладне клінічне керівництво щодо лікування ЦД, розроблене на підставі даних сотень клінічних випробувань та мета-аналізів і визнане одним з найбільш авторитетних у світі рекомендацій в галузі діабетології. Важливою відмінністю цих настанов є їх регулярне оновлення з урахуванням нових даних доказової медицини. Ключовою зміною в Рекомендаціях ADA 2021 стала зміна алгоритму цукрознижувальної терапії при ЦД 2-го типу з урахуванням нових доказів кардіоренальної користі іНЗКТГ-2.

В керівництві ADA 2021 препаратом першої лінії для всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу залишається метформін за умови переносимості та відсутності протипоказань. А ось подальша тактика визначається наявністю у пацієнта факторів високого кардіоваскулярного ризику, вже існуючого АСССЗ, ХХН або СН, причому незалежно від вихідного рівня НbA1c, індивідуального цільового рівня НbA1c або прийому метформіну.

Якщо у пацієнта має місце СН, особливо із зниженою ФВ, препаратом першого вибору є іНЗКТГ-2 з доведеними кардіоваскулярними перевагами у цій популяції.

Ці Рекомендації базуються на результатах рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із включенням популяції пацієнтів з ЦД 2-го типу: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI та VERTIS. В усіх цих дослідженнях було продемонстровано достовірне зниження ризику госпіталізації з приводу СН. Препаратом, зокрема, який може бути рекомендований для такої категорії пацієнтів є емпагліфозин, який має доведену ефективність у такої категорії пацієнтів на підставі результатів досліджень EMPA-REG OUTCOME, які підтверджуються в дослідженні РКП EMPRISE та доповнюються переконливими даними результатів дослідження EMPEROR-Reduced.

При наявності ХХН, також, пріоритетно рекомендується призначення іНЗКТГ-2, бажано з первинними доказами сповільнення прогресування ХХН або ж із доказами, отриманими у дослідженнях із кардіоваскулярними первинними кінцевими точками. Ці Рекомендації ґрунтуються на підставі результатів завешених РКД з включенням популяції пацієнтів з ЦД 2-го типу у групі іНЗКТГ-2 — EMPA-REG OUTCOME, CANVAS та DECLARE-TIMI, у яких були продемонстровані виражені нефропротективні властивості молекул (за виключенням результатів дослідження VERTIS, в якому не була досягнута нефрологічна кінцева точка). Лише у разі непереносимості/протипоказань до прийому іНЗКТГ-2 розглядають арГПП-1 з доведеними кардіоваскулярними перевагами.

Й нарешті, при наявності АСССЗ чи індикаторів високого ризику (вік ≥ 55 років + стеноз коронарних артерій, сонної артерії чи артерій нижніх кінцівок >50 % або гіпертрофія лівого шлуночка) рекомендовано призначення арГПП-1 з доведеними кардіоваскулярними перевагами та/або іНЗКТГ-2 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Вибір групи інгібіторів НЗКТГ-2 обґрунтовано базується на результатах досліджень серцевосудинних наслідків: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI та VERTIS. Але серед результатів цих досліджень щодо досягнення первинної кінцевої точки, які демонструють

ефективність молекул щодо зниження ризику виникнення трьох точкової МАСЕ (основні небажоприємні серцево-судинні події: СС смерть, інфаркт міокарда або інсульт), були суттєві відмінності. В дослідженнях EMPA-REG OUTCOME та CANVAS було продемонстровано достовірне зниження виникнення ЗР-МАСЕ на 14 %. В той час, як у дослідженнях DECLARE-TIMI та VERTIS первинна кінцева точка ЗР-МАСЕ не була досягнута. За даними метааналізів, при порівнянні даних досліджень щодо серцево-судинних наслідків серед іНЗКТГ-2, жодна молекула (окрім емпагліфлозину) не продемонструвала достовірного впливу на СС смертність в жодній з груп пацієнтів, включених в дослідження. Та тільки молекула емпагліфлозину продемонструвала ефективність щодо зниження СС смертності у вигляді достовірного зниження ризику СС смертності на 38 % у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ССЗ.

Також, згідно з новим *post hoc* аналізом дослідження EMPA-REG OUTCOME, що був представлений на початку цього року, емпагліфлозин знижує ризик виникнення не тільки первинних, але й повторних кардіоваскулярних ускладнень. Добре відомо, що повторні загострення та госпіталізації значно погіршують якість життя пацієнтів та є значним тягарем для суспільства і систем охорони здоров'я. У клінічних дослідженнях часто аналізується частота тільки первинних ускладнень, що не дає нам повної картини ефективності препаратів. За даними цього останнього аналізу емпагліфлозин знижує загальну частоту первинних і повторних подій наступним чином: фатального або нефатального інфаркту міокарда — на 21 %, загострення ішемічної хвороби серця (інфаркт міокарда або коронарна реваскуляризація) — на 20 %, госпіталізації з приводу СН — на 42 %.

Ще один підгруповий *post hoc* аналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME був присвячений оцінці швидкості появи клінічного ефекту при призначенні емпагліфлозину. З'ясувалось, що зниження ризику госпіталізації з приводу СН ставало статис-

тично достовірним порівняно із плацебо вже на 17 день лікування, зниження СС смертності — на 59 день. Цей аналіз демонструє нам переваги та обґрунтовану необхідність якомога раннього призначення емпагліфлозину пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ.

Отже, згідно з сучасними рекомендаціями пацієнтам із ЦД 2-го типу та високим кардіоваскулярним ризиком, вже існуючим АСССЗ, ХХН або СН показані іНЗКТГ-2, навіть якщо монотерапії метформіном достатньо для контролю HbA1c на даному етапі захворювання. Досвідчені лікарі добре розуміють, що хоча б один з перелічених ризиків чи захворювань має значна частина хворих на ЦД 2-го типу. Чи всім таким пацієнтам призначають іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 з доведеними кардіоваскулярними перевагами в реальній клінічній практиці? На превеликий жаль, ні.

Виходячи з останніх Рекомендацій ADA 2021 та доказової бази щодо іНЗКТГ-2, а також нових опублікованих даних щодо емпагліфлозину, в ідеалі, зі слів професора Мошковича, призначення іНЗКТГ-2 потребують практично всі пацієнти з ЦД 2-го типу і робити це повинні, у першу чергу, лікарі первинної ланки медичної допомоги (сімейні лікарі та терапевти). Чим раніше будуть призначені іНЗКТГ-2, тим більше переваг отримають пацієнти стосовно подовження та покращення якості життя. Інгібітори НЗКТГ-2 згідно доказової бази, скоріш за все, знижують ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД 2-го типу, причому найбільше доказів щодо цього має емпагліфлозин.

Які висновки були зроблені під час засідання Експертної наради?

— іНЗКТГ-2 мають потужну доказову базу кардіоренальної користі і посідають важливе місце в алгоритмі лікування ЦД 2-го типу згідно сучасних Рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ЦД 2-го типу (ADA 2021). Вони є препаратами першого вибору, незалежно від вихідного рівня HbA1c, індивідуального цільового рівня HbA1 або прийому метформіну для пацієнтів із ЦД 2-го типу та високим/дуже високим

- кардіоваскулярним ризиком та/або вже існуючим АСССЗ, ХХН або СН.
- Серед усіх іНЗКТГ-2 емпагліфлозин має найбільш переконливі докази кардіоренальної користі, особливо щодо зниження ризику серцево-судинної смертності. Він здатний принести беззаперечну користь пацієнтам з ЦД 2-го типу у вигляді скорочення ризику хронічних діабетичних кардіоренальних ускладнень і, що надважливо, є єдиним препаратом цієї групи здатним подовжити тривалість життя пацієнтів.
 - Призначення емпагліфлозину пацієнтам із ЦД 2-го типу високого/дуже високого ризику має бути якомога раннім, що забезпечить найкращі віддалені результати, в ідеалі — на первинній ланці медичної допомоги.

Які кроки були запропоновані експертами в рамках Експертної наради для зміни ситуації щодо призначення іНЗКТГ-2 та покращення результатів лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу в Україні?

Обговоривши всі аспекти проблеми, учасники наради сформулювали такі шляхи її вирішення:

- Обов'язково необхідно впроваджувати та підтримувати освітні проекти для лікарів (як ендокринологів, так і лікарів загальної практики) з метою ознайомлення з сучасними рекомендаціями щодо лікування ЦД 2-го типу і новими науковими даними.
- Вкрай важливо запровадити в Україні сучасні вітчизняні стандарти лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу у відповідності до міжнародних настанов для дотримання практикуючими спеціалістами сучасних міжнародних підходів до лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу. Тобто необхідно розробити керівництво щодо переходу від лінійного алгоритму лікування на основі контролю рівня НbA1c до алгоритму, заснованого на оцінці ризиків і профілактиці ускладнень. Сучасні українські клінічні настанови мають бути практичними та простими в застосуванні з огляду на виключну роль лікарів первинної ланки у веденні пацієнтів із ЦД 2-го типу.
- Необхідно забезпечити міждисциплінарний підхід в лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу із залученням, окрім ендокринологів, ще і кардіологів (обов'язково) для комплексного та своєчасного лікування патології з попередженням ускладнень ЦД 2-го типу.
- Проведення просвітницької діяльності серед пацієнтів з ЦД 2-го типу з акцентом на важливості дотримання рекомендованого лікування ЦД 2-го типу; перебігу захворювання та розвитку основних ускладнень та можливості, на сьогодні, отримувати лікування, яке здатне забезпечити кардіоренальний захист.

Резолюція Наради Експертів надана компанією Берінгер Інгельхайм.

Механізми генетичних та аутоімунних порушень при цукровому діабеті 1-го типу

В. С. Нагібін, Я. А. Саєнко, Б. М. Маньковський

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу є вельми розповсюдженим захворюванням із добре вивченими симптомами та критеріями діагностики. Захворювання характеризується повною або надзвичайно істотно зниженою продукцією гормону інсуліну бета-клітинами острівців Лангенгарса підшлункової залози [1]. Оскільки інсулін сприяє, серед іншого, входженню глюкози з крові до клітин, така патологія призводить в разі відсутності своєчасного лікування до вираженої гіперглікемії з усіма її важкими наслідками. Захворювання, на відміну від ЦД 2-го типу, як правило, має порівняно ранній дебют, включаючи й період дитинства, а також притаманне пацієнтам без надмірної ваги, а часом й з недостатньою масою тіла [2].

За оціночними даними ЦД 1-го типу становить 5–10 % від усіх випадків цукрового діабету [3]. Хоча чітке число пацієнтів не встановлено, орієнтовно 80 000 дітей у світі щороку починають хворіти на ЦД 1-го типу [4]. Загальна поширеність хвороби становить у Сполучених Штатах Америки 1–3 мільйони людей [4, 5]. При цьому захворюваність суттєво відрізняється залежно від місця проживання та раси із найменшим показником (1 на 100 000 населення) у східній Азії

та Латинській Америці та найвищим (приблизно 30 нових випадків на 100 000 населення на рік) у країнах Скандинавії та Кювеїті [6, 7]. В Україні найчастіше використовуються дані 2017 року з реєстра діабету, де зафіксовано всього 69 000 випадків ЦД 1-го типу, серед яких 10 000 – це діти до 18 років. Щорічно в Україні виявляється до 1000 нових випадків ЦД 1-го типу серед дітей, що відповідно переходять і у дорослий вік [8].

Нажаль, невизначеність конкретних спадкових факторів, а також чинників зовнішнього середовища, що призводять до розвитку так званих мультифакторних полігенних захворювань, до яких належить і ЦД 1-го типу — явище досить поширене. У щойно використаних нами термінах важливим є кожен: «мультифакторність» означає те, що етіологічна причина патологічного стану не одна (як, наприклад при інфекційних захворюваннях), а декілька, при чому далеко не завжди це тільки фактори зовнішнього середовища (той самий цукор) чи способу життя (дієта, фізична активність). «Полігенність» означає, що на відміну від вроджених генетичних вад, причина захворювання криється не в одній мутації одного гену, а одразу в багатьох. Патології, у визначенні яких ці два слова зустрічаються разом — найскладніші для пояснення. Це означає, що у певній сукупності генів може критися певна схильність до захворювання, яка може реалізуватися, або ні, залежно від сили своєї вираженості та від вірогідності зустрічі із фактором зовнішнього середовища, й знов таки, від сили його впливу [9]. ЦД 1-го типу належить саме до таких захворювань. Незважаючи на досить добре вивчені клінічні та терапевтичні аспекти захворювання, природа його виникнення лишається не до кінця розкритою,

В. С. Нагібін, к. мед. н.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, НАН України.

Б. М. Маньковський, д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ.

Я. А. Саєнко, к. мед. н.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ.

тому метою даного огляду є узагальнити наявні відомості про патогенетичні механізми розвитку ЦД 1-го типу.

Спадкова схильність

Поняття про спадкову схильність

У патогенезі ЦД 1-го типу розрізняють два основні фактори, що звісно, як це часто трапляється, тісно переплетені між собою. Першим таким фактором є спадкова схильність, а другим — вплив факторів зовнішнього середовища. Почнемо з першого. Спадкова схильність — це наявність у людини певних варіантів окремих генів, що не впливають на його нормальну життєдіяльність, але можуть призвести до захворювання за умов визначеного надмірного впливу факторів зовнішнього середовища на ділянку обміну речовин, яку ці гени контролюють. Тобто, якщо для прикладу взяти звичайний людський міозин, то у багатьох людей (футболіста, важкоатлета чи не схильної до спорту людини) цей білок буде відрізнятися своїми функціональними характеристиками (що їх звісно можна до певної міри розвивати), але в усіх випадках він буде нормальним, тому такі генетично закодовані відмінності й не прийнято у медичному середовищі називати мутаціями, бо останні найчастіше асоціюються із вродженими захворюваннями та потребують наявності певної норми для порівняння. (Втім, варто зазначити, що подібні термінологічні суперечки тривають). Отже кожна людина різна, тому що вона має один і той самий набір генів, що відрізняється за певними параметрами. Такі відмінності називають генетичними поліморфізмами. Оскільки кожна людська клітина містить два набори кожного гену (алель від батька та алель від матері), то у кожної людини можуть бути ще й два різні варіанти одного і того самого гену, тому іноді можна зустріти ще термін «алельний поліморфізм». За певних зовнішніх умов існування певні генетичні поліморфізми можуть надати неабиякі переваги та пристосування, а за інших — навпаки призвести до дезадаптації. Генетичні поліморфізми не є хворобою, але

можуть призвести до неї при певних, тривалих, несприятливих впливах зовнішнього середовища, і от в такому разі ми говоримо про генетичну схильність до захворювання, а не про власне патологію [9].

Генетична схильність до ЦД 2-го типу сильно відрізняється від теми даного огляду: ювенільного ЦД, або ЦД 1-го типу. І як не дивно, основними генами, що призводять до спадкової схильності до ЦД 1-го типу, є не гени, що регулюють метаболізм глюкози чи утворення інсуліну, а гени, продукти яких беруть участь у регуляції імунної системи, зокрема такої її функції, як презентація антигенів та імунологічна толерантність. Остання була детально розібрана нами в огляді «Механізми генетичної схильності до автоімунних уражень щитоподібної залози» [10], а от презентації антигенів ми у даній роботі приділимо більше уваги.

Презентація антигенів та номенклатура антиген-презентуючих молекул

Кожна клітина нашого організму звітується перед імунною системою тим, що презентує свої білки (для імунітету їх прийнято називати антигенами) у спеціально прилаштованих для цього конструкціях, які називають молекули головного комплексу гістосумісності (ця назва виникла при дослідях з пересадки органів і так і прижилася), або англійською: Main Histocompatibility Complex (МНС). Ці ж молекули у людей ще називають людськими лейкоцитарними антигенами (Human Leukocytes Antigens, HLA). При цьому на звичайних клітинах знаходяться молекули МНС (HLA у людини) першого типу (класу), а от на спеціалізованих імунних клітинах, що здатні не просто презентувати антигени, а ще й вчити інших імунних виконавців, наприклад Т-лімфоцитів, існують особливі структури МНС другого класу (МНС II) [11]. Кожна така структура складається з декількох (найчастіше двох) субодиниць, а, відповідно, кожна така субодиниця генетично кодується як мінімум двома різними алелями у однієї людини. В популяції людей в цілому різноманіття генів, що кодують субодиниці антиген-презентуючих комплексів досить

велике, що з одного боку дозволяє людям презентувати багато патогенних чинників зовнішнього середовища, а з іншого — може призводити до певних патологічних схильностей [11].

Перш, ніж переходити до подальшого опису певних генетичних схильностей до ЦД 1-го типу варто додатково розібратися із номенклатурою цих молекул. Три основних види молекул МНС (для людини, відповідно, HLA) першого типу назвали відповідно HLA-A, HLA-B та HLA-C. Тому для позначення молекул МНС другого типу лишилася літера D. Їх типи стали позначати додатковими літерами (O, P, Q, R та інші). Таким чином у людини існує три типи молекул МНС першого типу та декілька — другого, основні серед яких: HLA-DP, HLA-DQ та HLA-DR. Оскільки, як було з'ясовано вище, кожна з молекул є димером (тобто має дві субодиниці), то алелі, що кодують кожну субодиницю як правило позначається літерою A (альфа-субодиниця) чи B (бета-субодиниця), а певний конкретний особливий варіант цього алеля з популяції у даної конкретної людини — цифрою [12].

Проте така чітка генетична класифікація існувала не завжди, тому іноді для визначення того чи іншого класу молекул МНС використовували антитіла (тобто визначали не гени, а вже білки), і такі групи називали серотиповими групами в HLA серотипуванні. Через це ще й досі в літературі існує плутанина у назвах молекул МНС за гено- чи серотипуванням [12].

Спадкова схильність до цукрового діабету 1-го типу та презентація антигенів

Приблизно 40 % виникнення ЦД 1-го типу пов'язують із наявністю в людини генетичного локусу HLA-DQB1. Тобто це перший алель, що кодує бета субодиницю молекули HLA-DQ. Цей самий алель, хоча і з меншою частотою, має також зв'язок із виникненням таких захворювань, як целиакія та розсіяний склероз, характерною рисою яких також є аутоімунність [13, 14]. Інші 30 відсотків ЦД 1-го типу, як правило, виникають у людей,

що є носіями одночасно двох різних алелей HLA-DQ (тобто є гетерозиготами за HLA-DQ). Оскільки в даному випадку використовувалася система серотипування, то конкретна субодиниця у назві алеля не вказана, і прийнято вважати, що саме гетерозиготні носії серотипів HLA-DQ2/DQ8 мають тридцяти-відсотковий ризик виникнення захворювання [15, 16]. У близнюків з таким серотипом, у випадку появи захворювання у одного з пари, вірогідність захворювати у другого близнюка зростає за різними даними від 50 % до 80 % [17]. В той самий час, серотип HLA-DQ6, що відповідає генотипу HLA-DQA1*0102 (альфа субодиниця) – HLA-DQB1*0602 (бета субодиниця) у гомозиготному стані здатен частково зменшити ризик виникнення ЦД 1-го типу [18], що зайвий раз доводить, по-перше, природу генетичної схильності цієї хвороби, а по-друге, надважливу роль у патогенезі цієї патології саме локусів HLA-DQ. Та більше: така чітка розбіжність між генетичними варіантами пацієнтів та вірогідністю виникнення у них ЦД 1-го типу дозволяє створювати та розробляти програми прогнозування з визначенням відносного ризику виникнення даної хвороби [17].

То що ж такого особливого у цих DQ локусах, що вони можуть призводити до ЦД 1-го типу? В першу чергу, як ми вже зазначали, продукти цих генів формують спеціальні МНС комплекси, які презентують антигени іншим імунним виконавчим клітинами, таким, як, зокрема Т-кілери та Т-хелпери. Тому цілком логічним є твердження про те, що саме антиген-презентуючі молекули із описаними особливостями краще презентують антигени своїх бета-клітин острівців Лангенгарса, з більшою силою зв'язують їх і, як наслідок, можуть викликати на них вираженішу імунну відповідь [19]. З іншого боку певні віруси, що мають тропність та з більшою частотою заражають саме бета-клітини острівців Лангенгарса підшлункової залози, також можуть бути представлені у специфічних варіантах антиген-презентуючих комплексів із більшою «силою» чи вірогідністю викликати настільки потужну імунну відповідь,

що призводить до майже повної втрати інсулін-продукуючих клітин та розвитку ЦД 1-го типу [20, 21] (про такі віруси див. нижче).

Фактори зовнішнього середовища

Фактори зовнішнього середовища вірусної природи

Досить популярною певний час лишалася гіпотеза про так звану крос-реактивність антигенів певних вірусів до аутоантигенів бета-клітин підшлункової залози. Малося на увазі, що зрив толерантності до своїх пептидів відбувається через високу подібність у структурі антигенів певних вірусів до таких у структурі бета-клітин острівців Лангенгарса [22]. Ще й досі ВООЗ пише про взаємозв'язок між виникненням ЦД 1-го типу із перенесеною інфекцією вірусами краснухи (congenital rubella) [23], вірусом Коксакі В (Coxsackie В), цитомегаловірусом, аденовірусом, вітряною, паротитом, тощо [24, 25, 26]. Проте у більшості експериментальних досліджень ці гіпотези не отримали належного підтвердження. Так, тільки цитомегаловірус підтвердив продукування аутоімунних клонів Т-лімфоцитів методом мікроаррей аналізу визначених НЛА зв'язаних пептидів. Іншими словами, цей вірус дійсно містить антигени, що схожі на такі у бета-клітин підшлункової залози, а отже здатен викликати зрив імунологічної толерантності шляхом перехресного реагування. Антитіла, що здатні зв'язувати капсидний білок ентеровірусів VP1, також переважно знаходилися у бета-клітинах острівців Лангенгарса в індивідуумів, що страждають на ЦД 1-го типу. Проте більш сучасні дані вказують на крос-реактивність капсидного білка ентеровірусів VP1 з мітохондріальними протеїнами, що є однаковими в усіх клітинах людини. Проте для інших вірусів, що раніше вважалися такими ж перехресно реагуючими (такими, що містять перехресні антигени з бета-клітинами людської підшлункової) крос-реактивність підтверджена не була [27].

Проте ранній дебют захворювання та відсутність інших метаболічних змін, а також статистично підтверджений зв'язок із певною перенесеною вірусною інфекцією

не залишає шансів думати про іншу, крім спадково-імунної етіології ЦД 1-го типу. І за відсутності у більшості вірусів білкових епітопів надзвичайно схожих із такими у бета-клітинах підшлункової залози, залишається вважати, що сила представлення своїх антигенів у людей із певними варіантами молекул НЛА (поліморфізмами) є вкрай високою навіть після перенесеної інфекції, що і призводить до подовження (посилення) імунного знищення інсулін-продукуючих клітин. При чому таке знищення відбувається не тільки за участі Т-кілерів (CD8 позитивних клітин), а й за участі антитіл-продукуючих В-лімфоцитів, відповідь яких не обходиться без допомоги Т-хелперів (CD4 позитивних клітин). Участь В-лімфоцитів підтверджується наявністю у пацієнтів із ЦД 1-го типу аутоантитіл до антигенів острівців підшлункової залози, інсуліну, 65-kDa ізоформи декарбоксилази глутаматної кислоти, інсулінома-асоційованої молекули IA-2 та цинкового транспортеру ZnT8 [28]. При цьому наявність цих антитіл характерна не тільки для ЦД 1-го типу, а й для так званого латентного аутоімунного діабету у дорослих – стану, що за клінічною картиною нагадує ЦД 2-го типу, проте має аутоімунну природу [29]. В будь-якому разі сама по собі наявність аутоантитіл не є достатньою для постановки діагнозу без наявності гіперглікемії [1]. Це зайвий раз свідчить про однаково високу презентацію аутоантигенів певним типом НЛА, зокрема MHC-DQ1-8 за серологічною класифікацією, особливо у людей, що є гетерозиготами за даними типами. Єдиний виняток, повторимося, складають гомозиготи за HLA-DQA1*0102 – HLA-DQB1*0602 [18].

Інші фактори зовнішнього середовища

До інших факторів зовнішнього середовища, що можуть спровокувати генетичну схильність до ЦД 1-го типу, належать будь-які чинники, що можуть «звернути» увагу імунної системи до підшлункової залози: жирна їжа, багата на вуглеводи їжа, переохолодження, хірургічні втручання, травми, тощо. Подібною здатністю володіють

також деякі хімічні речовини, наприклад, стрептозотин, використання якого є еталонною моделлю відтворення інсуліно-залежного ЦД у тварин [30]. Деякі медикаменти, як, скажімо антинеопластичні агенти та імунні інгібітори чек-пойнт молекул (анти-PD1 та анти-PDL1), що використовуються при імунотерапії пухлин демонстрували у клінічних дослідженнях здатність до індукції ЦД 1-го типу [31].

Висновки

Ювенільний, або інсуліно-залежний діабет першого типу є хронічним, невиліковним захворюванням, яке супроводжується повним припиненням вироблення інсуліну через імунно-опосередковані механізми знищення інсулін-продукуючих бета-клітин острівців Лангенгарса підшлункової залози. Захворювання відноситься до групи полігенних, мультифакторних патологій, і головний механізм його патогенезу полягає у надмірній презентації антигенів бета-клітин підшлункової залози імунотермістними клітина-

ми, що і призводить до імунного знищення цих клітин. Попри поширену раніше теорію про наявність у деяких тропних до залозистого епітелію вірусів перехресних антигенів до білків бета-клітин, сучасна версія етіології захворювання знаходиться ближче до спадкової природи походження даної патології, що пов'язане із надмірною (в силі, кількості та часі) презентації аутоантигенів бета-клітин молекулами головного комплексу гістосумісності серогруп HLA-DQ2/DQ8, особливо в осіб із гетерозиготним станом за цими алелями. Фактори зовнішнього середовища, такі як віруси, фармакологічні чи просто фізичні впливи на підшлункову залозу носять, скоріше за все, виключно проковуючий характер, та не є визначальними для етіології захворювання. Втім повноцінне вивчення етіопатогенезу ЦД 1-го типу безумовно потребує подальших досліджень.

Автори заявляють про повну відсутність конфлікту інтересів при створенні даної роботи.

Література

1. Classification of diabetes mellitus, WHO, 2019. ISBN 978-92-4-151570-2. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>
2. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva, 2006. https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
3. Daneman D. "Type 1 diabetes". The Lancet. 367: 847–58. 2006. doi:10.1016/S0140-6736(06)68341-4
4. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. "Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association". Diabetes Care. 37: 2034–54. 2014. doi:10.2337/dc14-1140
5. "Fast Facts Data and Statistics about Diabetes". American Diabetes Association. 2015. <https://professional.diabetes.org/content/fast-facts-data-and-statistics-about-diabetes>
6. Global report on diabetes. WHO. 2016. pp. 26–27. ISBN 978-92-4-156525-7. <https://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>
7. Skyler, Jay. Atlas of diabetes (4th ed.). New York: Springer. pp. 67–68. ISBN 978-1-4614-1028-7. <https://www.springer.com/gp/book/9781461410270>
8. Реєстр хворих на цукровий діабет, 2017. розроблений на виконання розпорядження Кабінету Міністрів України від 05 березня 2009 року № 247-р "Деякі питання забезпечення хворих на цукровий діабет препаратом інсуліну". https://wiki.legalaid.gov.ua/index.php/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F_%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%BC_%D0%BE%D1%81%D1%96%D0%B1_%D1%85%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%85_%D0%BD%D0%B0_%D0%B4%D1%96%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D1%82
9. «Ендогенні механізми кардіопротекції як основа патогенетичної терапії серця», за ред. проф. О. О. Мойоенка, В. Є. Досенка, О. М. Пархоменка. Київ, Наукова думка, 2008. ISBN 978-966-00-0759-8. <http://www.nas.gov.ua/publications/books/SiteBook/Pages/default.aspx?fn1=ISBN&fft1=Eq&fv1=978-966-00-0759-8>
10. Нагібін В.С., Саєнко Я.А. Механізми генетичної схильності до аутоімунних уражень щитоподібної залози. Діабет Ожиріння Метаболічний синдром. 2020 3, С.75-82. http://tests.ifnu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=199151
11. Р. Хаїтов. Иммунология, ГЭОТАР-Медиа, 2018. 441 стор. ISBN. 978-5-9704-3842-8
12. Brennan P. and Kendrick K. (2006). "Mammalian social odours: attraction and individual recognition". Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 361(1476):2061-78 PMID 17118924
13. Pociot, F., & McDermott, M. (2002). Genetics of type 1 diabetes mellitus. Genes and Immunity, 3, 235-49. doi: 10.1038/sj.gene.6363875
14. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhisling RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, Kroning CM, El-Yousseff M, Czaja AJ (December 2007). "HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease". Clinical Gastroenterology and Hepatology. 5 (12): 1406–12. doi:10.1016/j.cgh.2007.08.013
15. Todd JA (April 1990). "Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes". Immunology Today. 11 (4): 122–9. doi:10.1016/0167-5699(90)90049-F
16. Todd JA (March 1997). "Genetics of type 1 diabetes". Pathologie-Biologie. 45 (3): 219–27. PMID 9296067
17. Narayan KM, Williams D, Gregg EW, Cowie CC (2010). Diabetes Public Health: From Data to Policy. Oxford University Press. p. 671. ISBN 9780199749140. Archived from the original on 8 September 2017.

18. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G (April 2010). "Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes". *Nature*. 464 (7293): 1293–300. Bibcode:2010Natur.464.1293B. doi:10.1038/nature08933
19. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS (2001). "Genetics of type 1A diabetes". *Recent Progress in Hormone Research*. 56: 69–89. doi:10.1210/rp.56.1.69
20. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H (2015). *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier Health Sciences. p. 50. ISBN 9780323297387. Archived from the original on 8 September 2017.
21. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A (May 2007). "HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review". *American Journal of Epidemiology*. 165 (10): 1097–109. doi:10.1093/aje/kwk118
22. B O Roep I, H S Hiemstra, N C Schloot, R R P De Vries, A Chaudhuri, P O Behan, J W Drijfhout. Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackie virus. *Ann N Y Acad Sci.*, 2002 Apr;958:163-5. PMID: 12021098.
23. Forrest JM, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet*. 1971;2:332–334.
24. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE: Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983;1:1397–1399.
25. Karjalainen J, Knip M, Hyoty H, Leinikki P, Ilonen J, Kaar ML, et al. Relationship between serum insulin autoantibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1988;31:146–152.
26. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet*. 1988;2:1–4.
27. Ken T Coppieters, Matthias von Herrath. Antibody cross-reactivity and the viral aetiology of type 1 diabetes. // *J Pathol* 2013;230(1):1-3. doi: 10.1002/path.4174.
28. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK (December 2005). "Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes". *Diabetes*. 54 Suppl 2: S125–36. doi:10.2337/diabetes.54.suppl_2.S125
29. Landin-Olsson M (April 2002). Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*: 112–6. PMID 12021090
30. Wu J, Yan LJ (April 2015). "Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity". *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy (Review)*. 8: 181–8. doi:10.2147/DMSO.S82272
31. de Filette, Jeroen; Andreescu, Corina; Cools, Filip; Bravenboer, Bert; Velkeniers, Brigitte (12 March 2019). "A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors". *Hormone and Metabolic Research*. 51 (3): 145–156. doi:10.1055/a-0843-3366

Продіабетичні антитіла – актуальні підходи до стандартизації лабораторних досліджень

М. І. Бобрик, В. М. Резніченко, І. В. Сідорова

Резюме

Неузгодженість методик, відсутність порівнянності результатів досліджень, виконаних різними методиками, приводить до діагностичних помилок та може впливати на безпеку пацієнта. Програма стандартизації досліджень аутоантитіл до острівцевого апарату підшлункової залози (IASP) має на меті покращити результати імуноаналізів, що визначають аутоантитіла, пов'язані з цукровим діабетом 1-го типу, і відповідність результатів між лабораторіями. IASP організовує міжнародні міжлабораторні порівняльні дослідження, надаючи учасникам неупереджену порівняльну оцінку. Таким чином, практикуючий лікар має можливість обирати лабораторії, які вже стандартизовані щодо еталонів, зазначених IASP, що забезпечить впевненість у результатах досліджень, отже – і у прийнятті клінічних рішень при веденні пацієнта.

Ключові слова: аутоантитіла, імуноаналіз, стандартизація, цукровий діабет

У 2021 р. Американська діабетологічна асоціація (American Diabetes Association, ADA) рекомендувала регламент використання досліджень продіабетичних аутоантитіл.

Рекомендація №2.4: скринінг ризику цукрового діабету 1-го типу за допомогою панелі аналізів на острівцеві аутоантитіла наразі рекомендується проводити в межах клінічних досліджень або пропонується для обстеження членів сім'ї першого ступеня споріднення пробанда з цукровим діабетом 1-го типу.

Рекомендація №2.5: персистенція аутоантитіл є фактором ризику розвитку клінічного діабету.

Продіабетичні антитіла

- **Антитіла до острівцевих клітин (ICA)** вперше виявили у сироватках хворих на цукровий діабет 1-го типу, які мали поліендокринні аутоімунні дефіцити, пов'язані з органоспецифічним аутоімунітетом.
- **Аутоантитіла до інсуліну.** Лікування екзогенними формами інсуліну може викликати

появу антитіл, спрямованих проти пептидів інсуліну, однак в 1983 році вперше описано аутоантитіла до інсуліну (IAA) у осіб з цукровим діабетом 1-го типу, які ще не отримували інсулін. IAA є частими (> 70 %) при дитячому діабеті та менш значущими маркерами цукрового діабету 1-го типу з клінічним початком після підліткового віку. Як правило, високоафінні IAA є більш предиктивними щодо цукрового діабету 1-го типу і мають певні характеристики, включаючи асоціацію з HLA-DRB1*04, подальше прогресування до аутоантитіл проти множинних бета-клітинних антигенів, зв'язування із залишками людського інсуліну та зв'язування з проінсуліном. На противагу цьому, у дітей з IAA з нижчою спорідненістю рідко відбувається прогресування до цукрового діабету 1-го типу.

- **Аутоантитіла до GAD** (глутаматдекарбоксілази) є частими (> 70 %) при цукровому діабеті 1-го типу, який спостерігається у будь-якому віці, і є типовим маркером діабету 1-го типу у дорослих, включаючи

М. І. Бобрик, к. мед. н.

Кафедра ендокринології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

І. В. Сідорова

Медична лабораторія ДІЛА, м. Київ

В. М. Резніченко

Державний заклад «Поліклініка №2» Державного управління справами, м. Київ

- так званий латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA). GADA також виявляються при неврологічних розладах, та при станах, не пов'язаних з діабетом. Спорідненість та епітопна специфічність GADA можуть стратифікувати прогресування до цукрового діабету 1-го типу та прогнозувати терапію інсуліном у осіб з LADA.
- **IA-2 та IA-2 β аутоантитіла.** У 1994 р. антиген 512 острівцевих клітин (ICA512) визнано специфічним для діабету аутоантигеном, що відноситься до білкової тирозинфосфатази. Аутоантитіла до IA-2 є дуже специфічними та предиктивними для цукрового діабету 1-го типу і часто виявляються (> 70 %) при клінічному початку захворювання. Зазвичай вони виникають разом з іншими аутоантитілами до бета-клітин, і хоча не використовуються в якості тесту першої лінії, можуть ідентифікувати людей з високим ризиком прогресування захворювання.
 - **Аутоантитіла до транспортеру цинку-8 (ZnT8).** У 2007 р. транспортер цинку-8 (ZnT8) визнано як аутоантиген цукрового діабету 1-го типу. Аутоантитіла до ZnT8 виявляються приблизно у 70 % пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Аутоімунітет проти С-кінцевого домену ZnT8 є високопрогностичним щодо прогресування до клінічного діабету.

Клінічна значущість продіабетичних антитіл

Аутоантитіла до бета-клітин циркулюють у крові, сигналізуючи про активну та специфічну для захворювання відповідь В-лімфоцитів. Вони можуть бути відтворюваними, і тому є чудовими та доступними імунними біомаркерами для цукрового діабету 1-го типу.

У осіб з клінічно маніфестним діабетом ці аутоантитіла використовуються для класифікації захворювань, розмежовуючи аутоімунний (тип 1) та неаутоімунний (головним чином, тип 2) діабет, а також для прогнозування необхідності лікування інсуліном.

Наявність або відсутність аутоантитіл до бета-клітин у крові є важливим додатковим критерієм, якщо діагноз не чіткий

за клінічними симптомами чи іншими лабораторними біомаркерами. Зокрема, підгрупа дорослих пацієнтів з діабетом, які клінічно перебувають без кетоацидозу та втрати ваги, спочатку не потребує інсулінотерапії, але в них розвивається залежність від інсуліну швидше, ніж у типових хворих на цукровий діабет 2-го типу і виявляються аутоантитіла (головним чином GADA). Ця повільно прогресуюча форма аутоімунного діабету 1-го типу, також звана LADA, виявляється у людей старше 30 років, часто неправильно діагностується і лікується як цукровий діабет 2-го типу. Нещодавно стало очевидним, що діти, у яких виявляється два або більше типів продіабетичних аутоантитіл, майже неминуче переходять до клінічно симптоматичного діабету. Ці результати призвели до визнання нової стадії діабету 1-го типу, яка класифікує наявність розвиненого аутоімунітету до бета-клітин (множинні аутоантитіла) у осіб без симптомів діабету як ранню стадію захворювання.

Таким чином, різна етіологія діабету впливає на клінічний фенотип пацієнтів і може бути виявлена шляхом дослідження аутоантитіл на користь тієї чи іншої терапії.

Особливо критичної інтерпретації потребують окремі позитивні результати аутоантитіл, оскільки 1–7 % осіб без діабету та однакова кількість осіб з цукровим діабетом 2-го типу мають хибнопозитивні аутоантитіла (тобто не пов'язані з цукровим діабетом 1-го типу, переважно низькоафінні) в залежності від межі позитивності та використовуваного методу аналізу. Тому очевидно, що дослідження для визначення продіабетичних аутоантитіл повинні бути узгоджені та вдосконалені, результати досліджень різними методиками повинні бути порівнянні.

Гармонізація та реалізація

Сьогодні більшість дослідницьких лабораторій використовують різні форми аналізу радіозв'язування (RBA) для виявлення аутоантитіл. Деякі комерційні імуноферментні

аналізи (ІФА) зараз виявляють GADA так само або краще, ніж RBA. IAA вважаються важливими аутоантитілами для прогнозування цукрового діабету 1-го типу у дітей, однак сучасні дослідження дають дуже мінливі результати. Гармонізація досліджень для виявлення аутоантитіл до бета-клітин є складною, але важливою для отримання порівнянних між лабораторіями результатів, особливо для багатоцентрових досліджень.

У 2000 році Товариство імунології діабету (IDS) та Центри контролю та профілактики захворювань США (CDC) створили Програму стандартизації продіабетичних антитіл для поліпшення порівнянності та як механізм оцінки нових аутоантигенів та методологій тестування. З 2012 року ця програма продовжується як Програма стандартизації острівцевих аутоантитіл (IASP), що фінансується Національним інститутом охорони здоров'я США (NIH), контролюється Товариством імунології діабету і організовується базовою лабораторією TrialNet Islet Cell при Університеті Флориди.

Метою програми є покращення виявлення та діагностики аутоімунного діабету шляхом:

- а) надання технічної підтримки, навчання та інформування про найкращі методи;
- б) проведення перевірки кваліфікації для оцінки лабораторних показників;
- в) підтримки розвитку високочутливих та специфічних технологій вимірювання;
- г) розробки довідкових матеріалів.

Кожні 18 місяців за Програмою стандартизації проходять міжнародні семінари, в яких лабораторії у всьому світі проводять «сліпий» аналіз зразків від 50 пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 1-го типу та до 100 контрольних груп. Цей формат забезпечує оцінку чутливості та специфічності кожного тесту та дозволяє оцінювати впровадження методів дослідження. Інші заходи Програми стандартизації включають оцінку стабільності стандарту BOO3 GADA та IA-2, оцінку протоколів стандартних методів для GADA та IA-2A та перевірку нових маркерів аутоантитіл.

Програмою стандартизації продіабетичних антитіл загалом рекомендовано: перед використанням дослідження на аутоантитіла для оцінки ризику цукрового діабету 1-го типу та діагностичної мети слід встановити його результативність на міжнародних семінарах, що базуються на засадах Товариства імунології діабету (IDS).

Стандартизація лабораторних методик у діабетології

Дослідження HbA1c та C-пептиду були гармонізовані. Зусилля з гармонізації імуноаналізів інсуліну все ще тривають, порівнянність імуноаналізів для визначення продіабетичних антитіл значно покращилася.

Разом із клінічним обстеженням Національні та міжнародні рекомендації регламентують фіксовані результати лабораторних досліджень для прийняття рішень щодо ведення пацієнта. Якщо лабораторні аналітичні процедури в конкретній лабораторії не стандартизовані, можна зробити неправильні висновки щодо діагностики або лікування пацієнта, хоча лікар дотримується рекомендацій медичних керівництв. У таких випадках можливим є вплив на безпеку пацієнта.

Протягом десятиліть використання результатів нестандартизованих досліджень підвищувало ризик помилок у діагностуванні та неправильних клінічних рішень.

В 1979 р. Tietz запропоновано модель стандартизації, яка є основою для стандартизації лабораторних досліджень у клінічній хімії. Ця модель була вдосконалена та описана в ISO 17511 (ISO 2003). Цей документ визначає шляхи встановлення або перевірки достовірності вимірювань, шляхи внутрішньої та зовнішньої оцінки якості. На додаток до внутрішньолабораторних аналітичних процедур, системи стандартизації також включають преаналітичний та післяаналітичний етапи щодо еталонів матеріалу зразка, стабільності зразка, звітності, контрольних діапазонів та інтерпретації.

Стандартизація процедур дослідження продіабетичних аутоантитіл

Стійка наявність двох або більше острівцевих аутоантитіл є майже певним предиктором клінічної гіперглікемії та діабету.

Швидкість прогресування залежить від віку першого виявлення аутоантитіл, кількості аутоантитіл, конкретних видів аутоантитіл та титру аутоантитіл.

Існують суперечки щодо того, чи слід повільно прогресуючий аутоімунний діабет з початком у дорослих називати прихованим аутоімунним діабетом у дорослих (LADA) або цукровим діабетом 1-го типу. Американська діабетологічна асоціація в 2021 року всі форми діабету, що пов'язані зі шляхом аутоімунної деструкції клітин, включила до рубрики «Цукровий діабет 1-го типу». Використання терміна LADA є загальним і прийнятним у клінічній практиці і має практичний вплив на підвищення обізнаності серед дорослих, у яких може розвинутися явна аутоімунна деструкція бета-клітин, тим самим прискорюючи ініціювання інсулінотерапії до погіршення контролю глюкози або розвитку діабетичного кетоацидозу.

Останнє дослідження міжлабораторного порівняння та стандартизації GADA відбулося в 2018 році, коли 37 лабораторій з 17 країн Північної Америки, Європи, Азії та Австралії подали результати 48 різних аналізів GADA, заснованих на 9 різних форматах аналізу. Медіана чутливості використаних методик становила 69 % (міжквартильний діапазон 64–76 %), специфічності – 98,9 % (міжквартильний діапазон 96,7–100 %), точності – 88,6 % (міжквартильний діапазон 84,5–90,7 %) відповідно.

Підкреслено значну різницю щодо виявлення титрів GADA при використанні різних форматів досліджень. Узгодженість титрів GADA зростала серед досліджень із використанням одного і того ж формату.

Щодо GADA, порівняння кількісних результатів ускладнилося впровадженням різноманітних місцевих нестандартизованих довільних одиниць та алгоритмів розрахунків для вираження результатів замість міжнародних одиниць, схвалених ВООЗ. Подальший аналіз не підтвердив достатню відтворюваність результатів ВООЗ у лабораторіях. Це спонукало до розробки загального протоколу, що включає альтернативний

Таблиця 1. Дані семінару Програми стандартизації острівцевих аутоантитіл (IASP) 2018 р. щодо результатів досліджень GADA методиками ADAP, ІФА, RBA, ECL, CLIA

Формат	Кількість досліджень	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Точність (%)
ADAP (антитілозалежна аглютинаційна ПЛР)	1	80	100	92,9
bridge-ІФА	12	78,0 (68,0–80,0)	100,0 (95,5–100,0)	91,4 (88,6–92,8)
RBA (аналіз радіозв'язування)				
Усічений GAD65 aa96–585	4	69,0 (66,0–74,0)	100,0 (95,6–100,0)	88,2 (87,9–89,3)
Місцевий протокол	9	66,0 (50,0–72,0)	97,8 (95,7–100,0)	87,1 (82,1–88,6)
Гармонізований протокол	5	64,0 (58,0–82,0)	98,9 (94,4–100,0)	85,0 (81,4–92,9)
ECL (електро-хемілюмінесценція)				
ECL	2	78,0 (78,0–82,0)	97,2 (95,6–98,9)	91,1 (89,3–92,8)
ECL IgG специфічний	1a	66,0	96,7	85,7
ECL специфічний IgM	1a	30,0	97,8	73,6
ECL IgA специфічний	1a	28,0	97,8	72,9
CLIA (імунохемілюмінесценція)	2	72,0 (68,0–76,0)	96,7 (93,3–100,0)	87,9 (84,3–91,4)

набір стандартів сироватки GADA, відкалібрований щодо сироватки ВООЗ.

Висновки

Надання виробниками різноманітних методик досліджень з застосуванням довільних одиниць, розрахунків результатів замість міжнародних одиниць, схвалених ВООЗ призводить до невідтворюваності результатів ВООЗ у лабораторіях. Гармонізація лабораторних досліджень є необхідною умовою порівнянності біомаркерів, що сприяє діагностиці, класифікації та моніторингу пацієнтів. Процедура гармонізації тривала за часом та потребує значних міжнародних зусиль.

Ситуація щодо продіабетичних аутоантитіл (виявлені в 1974 р.) відрізняється, оскільки аутоантитіла сильно варіюють у окремих пацієнтів і можуть також змінюватися з часом. Для визначення продіабетичних аутоантитіл більшість лабораторій використовує твердофазний/рідкофазний імуноаналіз bridge-ELISA, інші виробники пропонують імуноферментні методики. Програма стандартизації досліджень аутоантитіл до острівцевого апарату підшлункової залози (IASP) має на меті покращити результати імуноаналізів, що визначають продіабетичні антитіла і відповідність результатів між лабораторіями.

При прийнятті клінічних рішень практикуючому лікарю слід враховувати чутливість, специфічність, точність методики, що

впливає на виявлення продіабетичних аутоантитіл. Однак допоки процес гармонізації не завершений, можливим є обстеження пацієнтів у лабораторіях, методики яких вже відповідають кращим міжнародним стандартам, що забезпечує надійність біомаркерів для прийняття клінічних рішень, нарешті, покращивши ведення та безпеку пацієнтів.

В МЛ ДІЛА методики дослідження продіабетичних антитіл відповідають кращим міжнародним стандартам:

- Антитіла до глутамінокислої декарбоксілази (GADA, антитіла загальні до транспортеру цинка 8 (ZnT8Ab) та С-кінцевого домену: стандарти відкалібровані за першим Міжнародним ВООЗ стандартом 97/550.
- Антитіла до інсуліну: методика – твердофазний імуноферментний аналіз.
- Антитіла до острівцевого апарату підшлункової залози (ICA) IgG та антитіла до тирозинфосфатази (IA-2): методика – хемілюмінесцентний імуноаналіз.

Таким чином, в портфелі МЛ ДІЛА представлений повний актуальний перелік досліджень продіабетичних антитіл, методики дослідження відповідають кращим міжнародним стандартам, що надає можливість отримати повну лабораторну оцінку щодо цукрового діабету 1-го типу.

Література

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. January 01 2021; volume 44 issue Supplement 1. <https://doi.org/10.2337/dc21>
2. Sebastian Hörber et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnology Advances*, 39 (2020), 107359. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.015>
3. Vito Lampasona, David L Pittman, Alistair J Williams, Peter Achenbach, Michael Schlosser, Beena Akolkar, William E Winter, Participating Laboratories, Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid-Decarboxylase Autoantibody Assay Performance, *Clinical Chemistry*, Volume 65, Issue 9, 1141–1152 (2019).

ПЕРЕВАГИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІЛА В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

B₇

ДІЛА виконує дослідження біотин-незалежними методиками імуноаналізу, що **гарантує точність результатів** і виключає вплив біотину



ДІЛА - єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала ВСІ свої дослідження*



Експерти ДІЛА надають Вам **готові діагностичні рішення** на основі актуальних медичних керівництв



ДІЛА виконує ексклюзивні дослідження в ендокринології, що **дозволяє ставити правильний діагноз в складних клінічних випадках**



Перелік досліджень ДІЛА дозволяє **вирішити всі КЗ** на прийомі ендокринолога відповідно до медичних протоколів



ДІЛА забезпечує професійну підтримку лікарів (клінічний консалтинг) в складних клінічних випадках 12/7



ДІЛА забезпечує **персональний супровід лікарів**, що забезпечує швидке та професійне вирішення всіх питань



ДІЛА зберігає резерв БМ протягом **30 днів** і у лікаря є можливість дозамовити дослідження без повторного забору БМ

ДІЛА - єдина лабораторія з **ДСТУ EN ISO 15189**, яка акредитувала ВСІ свої дослідження, і продовжує щорічно акредитовувати нові дослідження, які надає споживачам лабораторних послуг*

Гаряча лінія для лікарів:

 **0 800 219 696**

 www.dila.ua

 [dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

*станом на грудень 2020 <https://naau.org.ua/reyestr-akreditovanix-ooov>

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



ISO 9001:2015 № UA228577
(печаток сертифікації від 21.09.2005)

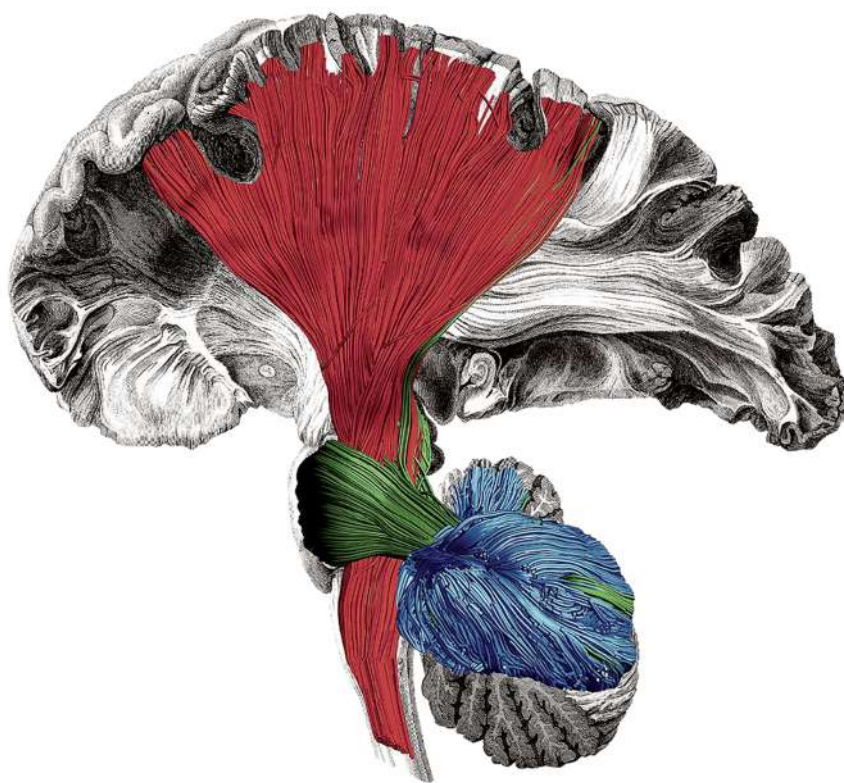


30001
ДСТУ EN ISO 15189



НАУКА НЕ ПОВИННА БУТИ НУДНОЮ

Б. М. Маньковський
ДІАБЕТИЧНА
НЕЙРОПАТІЯ:
ВІД ГОЛОВИ
ДО КІНЧИКІВ ПАЛЬЦІВ



Інформація щодо замовлення книги на сайті
<https://diabetes-ukraine.org.ua/book>

Інноваційний препарат для лікування цукрового діабету 2-го типу Ксалтофай виробництва компанії Ново Нордіск став доступним в Україні

ЦД 2-го типу це постійно прогресуюче захворювання, що супроводжується неухильним зниженням функції β-клітин підшлункової залози. Тому пацієнти потребують своєчасного посилення цукрознижувальної терапії, включно з інсулінотерапією.

В Україні багато пацієнтів не досягають цілей лікування цукрового діабету. Чому так відбувається?

По-перше, дуже складно вмовити пацієнта із ЦД 2-го типу розпочати лікування інсуліном. По-друге, в подальшому на пацієнта очікує складний шлях підбору дози інсуліну з усіма ризиками та незручностями інсулінотерапії. Насамперед, це ризик гіпоглікемії. Розвиток гіпоглікемії у пацієнтів похилого віку, а також у хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями є у край небезпечним.

Також не слід забувати про таке ускладнення інсулінотерапії, як збільшення маси тіла (особливо при базисно-болюсному режимі інсулінотерапії), що підсилює інсулінорезистентність та погіршує перебіг ЦД 2-го типу. Окрім того, хворі на ЦД 2-го типу – переважно особи літнього віку, які мають когнітивні розлади різного ступеня вираженості; і що складнішою є схема лікування, то меншою буде ймовірність того, що хворий її дотримуватиметься.

На сьогодні встановлено 8 різних ланок патогенезу ЦД 2-го типу, що отримали назву «смертельний октет гіперглікемії»: зниження секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, підвищення секреції глюкагону α-клітинами, погіршення утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищення її продукції у печінці та реабсорбції у нирках, зниження інкретинового ефекту, посилення ліполізу, дисфункція нейротрансмітерів. Саме тому все частіше говорять про необхідність проведення комбінованої терапії ЦД 2-го типу із включенням препаратів, які б впливали на різні ланки патогенезу захворювання.

У квітні 2021 року в Україні став доступним інноваційний препарат для лікування цукрового діабету 2-го типу Ксалтофай, виробництва компанії Ново Нордіск.

Ксалтофай – це фіксована комбінація інсуліну деглюдек та аналога ГПП-1, ліраглутиду у розчині для ін'єкцій, який містить 100 Од/мл інсуліну деглюдек і 3,6 мг/мл ліраглутиду в попередньо заповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці об'ємом 3 мл, по 5 попередньо заповнених шприц-ручок в картонній коробці. (Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01, наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1896 від 17.08.2020).

Поява на ринку України препарату Ксалтофай спрощує лікування цукрового діабету 2-го типу та робить можливим досягнення компенсації у складних пацієнтів, які отримують базальний інсулін і не досягають контролю глікемії. Отже, з'являється альтернативний варіант інтенсифікації терапії пацієнтам із ЦД 2-го типу.

Згідно з результатами дослідження DUAL VII, Ксалтофай забезпечує зниження HbA1c, що не поступається базисно-болюсному режиму, але при цьому пацієнт не наражається на ризики притаманні базисно-болюсному режиму, а саме гіпоглікемії і збільшення ваги.

Таким чином, альтернатива базисно-болюсної терапії у вигляді Ксалтофай безпечніша для пацієнта і сприяє кращому дотриманню режиму лікування, оскільки замість 4-5 ін'єкцій інсуліну на день, пацієнту потрібна лише одна ін'єкція Ксалтофай.

Ксалтофай – це сучасніше рішення для лікування цукрового діабету 2-го типу. Враховуючи, що ключовими ланками патогенезу ЦД 2-го типу є не лише порушення функції β-клітин підшлункової залози, застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої дії та аналога ГПП-1 забезпечує комплексний вплив майже на всі ланки патогенезу цукрового діабету 2-го типу.

Призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аналога ГПП-1 у вигляді Ксалтофай може бути першою лінією інтенсифікації терапії, коли базального інсуліну недостатньо для контролю діабету.

Ксалтофай може призначатись пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу за програмою реімбурсації інсулінів. Відповідно до Наказу МОЗ України № 363 від 26.02.2021 Ксалтофай було включено до державного реєстру референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну.

ВЕЛИКА УПАКОВКА

ЗАДЛЯ КРАЩОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ*



Для пацієнтів із ЦД 2 типу

* Можливість збільшити прихильність до лікування та зменшити кількість візитів в аптеку. Brown M.T. et al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86 (4): 304-314.

Склад*. Діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг, допоміжні речовини: лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма***. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група***. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості***. Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанісечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокрилічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β -клітинами острівця Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреції С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемовазкулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання***. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання***. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанісечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома; діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. Препарати, які ймовірно підвищують ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенібутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдного пептиду-1 (ГПП-1)), β -блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналарил), антагоністи H2-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитромицин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньоочуловби, нашірвні та ректальні препарати) та тетракозатид, внутрішньоочуловби: ритодрин, салбутамол, тербуталін, препарати завіробу. Препарати, які мають спричинити діабетичну комбінацію, що потребує обережності: фторидолон. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанісечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування***. Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанісечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: нездовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД) слід бути обережними та розв'язати питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФД-недостатністю альтернативної тварини препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанісечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанісечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних

препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, зміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Ділова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку, 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування***. Передозування препаратів сульфанісечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10% з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медіаментозні висипання з ознонофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазначені ці зв'язки зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанісечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпокаліємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з неясною після відміни препаратів сульфанісечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувало життю. **Упаковка***. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блистерів у коробі з картоном. **Категорія відрізу***. За рецептом.

* Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (p/n № UA2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).



Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Copyright © 2021 TОВ «Серв'є Україна».
Всі права захищені.

07316 C1-20/21

Морінга-Йоруба®

Листя морінги маслянистої

РОСЛИННИЙ
КОНТРОЛЬ
ГЛІКЕМІЇ



■ 1 капсула містить **300 мг** листя Морінги маслянистої¹

Дієтична добавка. Склад і форма випуску: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (*Moringa oleifera*) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. Рекомендації до вживання: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітамін А, С, Е, групи В, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереноси-

мість компонентів, дитячий вік. Категорія відпуску. Без рецепта. ТУ У 10.8-30117001-002-2017. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться інструкції зі застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Leaves: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 24.

UA-MORI-IMI-052020-045

НА ЧТО ЖАЛУЕТЕСЬ?



КАШЕЛЬ



Норберт Александрович Магазаник
д. мед. н, профессор (Израиль)

При банальной простуде наличие небольшого кашля настолько естественно, что больной обычно и не жалуется на него; на первом плане стоит общее недомогание, слабость, мышечные боли, чувство жара или познабливание. Да и с врачебной точки зрения такой кашель является второстепенным элементом клинической картины.

Кашель приобретает значимость, как для больного, так и для врача: если он становится очень сильным или частым; если он сочетается с заложенностью в груди и с плохим отхождением мокроты; если он сопровождается обильной мокротой или кровохарканием.

То, что при астматическом состоянии часто бывает изнуряющий надсадный кашель (сухой или со скудной мокротой), известно каждому врачу. Но нередко приходится видеть больных, у которых единственная или главная жалоба — это приступообразный мучительный кашель, иногда по интенсивности напоминающий коклюш. При этом самая тщательная аускультация не обнаруживает никаких патологических признаков; слышно нормальное везикулярное дыхание без всяких хрипов. Рентгеновское исследование также не выявляет изменений в легких, нормальным оказывается и анализ крови. И только спустя некоторое время у такого больного развивается типичная бронхиальная астма. Вот несколько характерных примеров.

Больная Н., 47 лет. Четыре года назад была пневмония, после которой остался кашель. Вскоре он стал приступообразным. Затем появилось посвистывание в груди, одышка при физических напряжениях. Еще через четыре месяца начался вазомоторный ринит, появилась непереносимость аналъ-

гина (раньше больная с успехом применяла его при зубной боли, а теперь он повторно вызывал приступ удушья). Ещё через месяц начались типичные спонтанные приступы бронхиальной астмы.

Больная С., 44 лет. Двадцать лет назад всю зиму беспокоил сильный надсадный кашель, исчезнувший к весне без всякого лечения. Восемь лет спустя ночью возник приступ удушья, прошедший после какой-то инъекции. С тех пор приступы одышки в покое стали повторяться, сопровождаясь сильным сухим кашлем, а спустя ещё несколько месяцев эти приступы стали сопровождаться писками и свистами в груди.

Больная К., 56 лет. Ещё в возрасте 18 лет во время лыжных соревнований возник приступ удушья, тогда же расцененный врачами как приступ бронхиальной астмы. Затем длительный период полного благополучия. С 33 лет — вазомоторный ринит с частыми обострениями. В 55 лет впервые развился приступ мучительного сухого кашля; при рентгеноскопии обнаружена «пневмония», назначены антибиотики. В результате этого лечения дневной кашель исчез, но приступы кашля по ночам остались. Прием преднизолона 15 мг в день быстро ликвидировал эти приступы, но после его отмены кашель вскоре возобновился, а ещё через три месяца появилась типичная бронхиальная астма.

Итак, сильный приступообразный кашель бывает не только во время приступа бронхиальной астмы, но также у лиц с аллергической реактивностью ещё до того, как они заболеют астмой. Следовательно, такой кашель при отсутствии каких-либо других патологических знаков может быть продромой, увертюрой или эквивалентом

бронхиальной астмы. Возможно, этот кашель вызывается аллергическим воспалением слизистой трахеи, в частности бифуркации трахеи, где расположены наиболее важные кашлевые зоны. Пока это воспаление не спустилось в мелкие бронхи, нет одышки, хрипов и мокроты, а есть только кашель. Когда же этот патологический процесс охватит всё бронхиальное дерево, клиническая картина становится многосимптомной и легко узнаваемой. Характерную приступообразность кашля легко объяснить летучестью аллергического воспаления, как это мы видим при крапивнице.

Но этот кашель имеет не только прогностическое значение, как предвестник бронхиальной астмы. Сильный, надсадный, пароксизмальный сухой кашель является для меня точно таким же важным и надежным признаком аллергии, как вазомоторный ринит, крапивница, отек Квинке или, наконец, сама бронхиальная астма. Конечно, такой кашель изредка бывает и при бронхогенном раке легких, и при туберкулезе бронха, и при инородном теле в бронхе. Но ведь эти заболевания встречаются довольно редко. В огромном, подавляющем большинстве случаев аллергическая природа этого варианта кашля подтверждается либо целенаправленным расспросом (поиск аллергических стигматов в прошлом), либо объективным исследованием (астматические симптомы, эозинофилия и т.п.), либо последующим течением болезни (переход в астму).

Практическое значение этого вывода заключается в следующем. Допустим, перед нами больной с несомненным инфекционным заболеванием легких (грипп, бронхит, пневмония). Здесь кашель является, так сказать, законной составной частью клинической картины и не привлекает особого внимания. Но наш пациент что-то уж очень жалуется на сильный кашель, так что эта жалоба выходит на передний план. В такой ситуации врач не должен ограничиваться рутинным назначением противокашлевого средства. Стоит задуматься, а не есть ли это сигнал, что у больного,

помимо инфекции, возник вдобавок еще и аллергический процесс.

Любая аллергическая реакция имеет значительный воспалительный компонент, который также может вызвать повышение температуры, ознобы, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и т.п. Но это воспаление особого рода, оно, если можно так выразиться, асептическое; часто оно протекает вообще без инфекции. Во всяком случае, антибиотики при таком воспалении помочь не могут: ведь у них совсем другая точка приложения. Более того. Как известно, антибиотики обладают большим алергизирующим потенциалом. Поэтому их применение во время активного аллергического процесса легко может дополнительно сенсibilизировать больного и привести его к бронхиальной астме, которой у него пока еще не было, а то и вызвать анафилаксию.

Вот почему, столкнувшись с мучительным приступообразным кашлем, надо попытаться выяснить, что же преобладает у нашего больного — воспаление инфекционное или аллергическое. Это далеко не праздный вопрос.

Вот частая ситуация. У больного находят острое респираторное заболевание со всеми полагающимися признаками: повышение температуры, недомогание, кашель, хрипы в легких. Правда, кашель что-то уж особенно сильный, да и в прошлом есть указания на аллергию (крапивница на шоколад, полипы в носу). Но доктору эти детали представляются маловажными. Он убежден, что главное сейчас — это инфекция, воспаление, и без долгих размышлений он назначает антибиотик. Через несколько дней организм шлет новый предупредительный сигнал: возникает крапивница или стоматит. Но и это не останавливает врачебного усердия: что ж тут особенного, просто у больного аллергия на данный антибиотик; его надо заменить другим и продолжить войну с микробами. Но вдумаясь. **Аллергическая реакция** на какое-то одно конкретное вещество свидетельствует о способности этого больного вообще реагировать необычно: он обладает аллергической **реактивностью**. Недаром

так редко встречается моновалентная аллергия, то есть аллергия только к одному веществу. Как правило, мы видим больных с поливалентной аллергией, которая к тому же склонна расширять свой спектр. Не задумавшись над этим, один антибиотик заменяют другим, хотя, на самом деле, «виновато» не столько данное лекарство, сколько аллергический процесс, начавшийся в организме больного еще до начала лечения. Пусть даже в ответ на новое лекарство не возникнет крапивница, но температура не снижается, а то и ползет вверх; кашель усиливается, появляются многочисленные сухие хрипы и одышка. Иными словами, начинает развертываться лекарственная болезнь. Но врач непреклонен. Он продолжает борьбу с этими неуловимыми и какими-то необычайно упорными зловредными микробами. Он мечется от одного антибиотика к другому и использует такие дозы, которыми можно было бы вылечить несколько больных септическим эндокардитом. И только решительная отмена всех антибактериальных средств неожиданно приводит к улучшению...

Это происходит потому, что сильный приступообразный кашель не был расценен с самого начала как важный сигнал о возможном наличии наряду с инфекцией также и аллергического процесса. А быть может, у нашего больного сейчас вообще нет инфекции, и вся клиническая картина объясняется только аллергией, несмотря на то, что вокруг много больных с настоящим гриппом? Либо инфекция действительно была в начале, но к моменту нашей первой встречи с больным она уже закончилась сама по себе, и теперь мы имеем дело с чисто аллергической реакцией в ответ на инфекцию?

Вот какие вопросы возникают у меня, когда я осматриваю лихорадящего и сильно кашляющего больного. Дать антибиотик «на всякий случай» — плохая политика, ибо если инфекции нет, или она стоит на втором плане, то антибиотическая терапия может ухудшить состояние больного.

Как же решить эту проблему? В пользу аллергической природы воспаления свидетельствует, кроме кашля, наличие

бронхиальной обструкции, которая проявляется затрудненным надсадным дыханием и сухими свистящими хрипами в легких. Это воспаление обычно разыгрывается в интерстиции, и потому опеченения легочной ткани не происходит; значит, нет ни крепитации, ни бронхиального дыхания, ни усиленной шепотной речи. Наконец, очень важна эозинофилия в крови или в мокроте.

Наоборот, в пользу инфекционной природы воспаления свидетельствует интоксикация, учащенное дыхание с раздуванием крыльев носа, явно гнойный характер мокроты (впрочем, эозинофилы тоже могут придать мокроте желтый цвет), физикальные признаки уплотнения легочной ткани, левый сдвиг гемограммы.

В случае остающегося сомнения помогают следующие соображения. Если общее состояние больного относительно неплохое (температура всего лишь субфебрильная, нет одышки, интоксикации и значительной тахикардии), то можно спокойно воздержаться от антибиотиков в течение нескольких дней и ограничиться бронхорасширяющими и отхаркивающими средствами, иногда сочетая их с антигистаминными препаратами. Ведь больному ничто не угрожает, и повышать ставки не стоит. Даже если у него и есть пневмонический очаг, то, очевидно, он невелик, и больной сам с ним справится. Так почему не дать ему возможность сделать это, и, тем самым, заставить работать и укрепить собственный аппарат иммунной защиты? Ведь если понадобится, то мы рядом и тотчас поможем. Вспомним к тому же, что большое количество острых инфекционных процессов в легких имеет вирусную этиологию, и антибиотическая терапия в таких случаях совершенно бесполезна. Поэтому вовсе не обязательно сломя голову сразу и без разбору назначать антибактериальные средства.

И не надо бояться, что промедление с антибиотиками переведет воспаление в хроническую форму или будет способствовать возникновению бронхиальной астмы. Во-первых, в доантибиотическую эру число хронических бронхитов или хронических пневмоний отнюдь не было больше,

чем теперь; скорее, они встречались реже. Во-вторых, переход в хроническую форму обусловлен, по моему твердому убеждению, не плохим или недостаточным лечением, а особой — аллергической — реактивностью больного. При достаточно целенаправленном и терпеливом расспросе можно в большинстве случаев хронического бронхита обнаружить указания на аллергию в прошлом, еще до появления бронхита; это подтверждают наблюдения, приведенные в начале этой главы.

Если же пациент очень стар или ослаблен, то есть когда даже минимальная инфекция может оказаться роковой, то, разумеется, медлить нельзя, и надо сразу назначать антибиотики. В такой ситуации риск аллергических осложнений отступает на второй план.

Есть еще одна разновидность кашля, которая имеет четкое и важное диагностическое значение. Это кашель, указывающий **на парез голосовой связки**.

При поражении возвратного нерва (сдавление его в средостении опухолью, лимфатическим узлом, аневризмой аорты и т.п.) голосовые связки не могут прибли-

зиться друг к другу до полного, герметичного смыкания. В результате нарушается главный механизм кашля — сжатие воздуха в герметично замкнутом объеме с последующим внезапным выбросом его, когда голосовая щель вновь раскрывается. Поэтому при парезе голосовой связки кашель становится бессильным, «сиплым»; он теряет свое характерно внезапное, взрывное начало.

Парез голосовой связки сказывается также на голосе, который становится хриплым или сиплым. Но гораздо чаще охриплость бывает при банальном простудном ларингите. Чтобы выяснить причину хриплого голоса, попросим больного покашлять. При ларингите голосовые связки воспалены, но их смыкание не нарушено, и кашель сохраняет свою силу, эффективность и взрывной характер. Кроме того, возвратный нерв снабжает не только голосовые связки, но и мышцы глотки. Поэтому его парез нарушает также движения надгортанника при глотании, и больной начинает тогда поперхиваться. Это можно сразу проверить, дав пациенту выпить воды.

ГЛІПТАР

НА СТОРОЖІ ЖИТТЄВОГО БАЛАНСУ



Склад: діюча речовина: vildagliptin. 1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія; для пацієнтів, у яких застосування тільки дієти та фізичних вправ не забезпечує достатнього контролю, а також для пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості. У складі подвійної пероральної терапії в комбінації з метформіном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем; сульфонілсечовиною; тіазолідидіоном. У складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном. В комбінації з інсуліном (з метформіном або без). **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вілдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. **Передозування.** Інформація щодо передозування лікарського засобу Гліптар є обмеженою. У випадку передозування рекомендовано проводити підтримувальну терапію. Вілдагліптин не виводиться при гемодіалізі, однак більшість метаболітів гідролізу (LAY151) можна видалити за допомогою гемодіалізу. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вілдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Інфекції та інвазії: дуже рідко — інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт. З боку обміну речовин: нечасто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто — запаморочення; нечасто — головний біль. З боку серцево-судинної системи: нечасто — периферичні набряки. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто — запор. З боку кістково-м'язової та сполучної системи: нечасто — артралгія. З боку шкіри: можливі реакції гіперчутливості. Постмаркетинговий досвід. З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома — панкреатит. З боку гепатобіліарної системи: частота невідома — гепатит (оборотний після припинення прийому лікарського засобу), відхилення функціональних печінкових проб від норми (оборотні після припинення прийому лікарського засобу). З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома — кропив'янка, бульозне та ексфолиативне ураження шкіри, включаючи бульозний pemфігоїд. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** В оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП № UA 16719/01/01 від 16.05.2018 р. до 16.05.2023 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду: 09.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



Форксіга

(дапагліфозин)



Значуще зниження
HbA1c¹



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



Зниження ризику розвитку
серцево-судинних подій^{3,4*}



Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, HbA1c — глікований гемоглобін.

¹ Дапагліфозин показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al., NEJM 2019; 380:347–357. 3. European Heart Journal, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kato et al., Circulation. 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропрандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКГТ2). Код АТХ A10BK01.

Показання. Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 3 роки. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety_Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://ae-reporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalae-reporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

©ФОРКСІГА — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



У порівнянні з базал-болусною інсулінотерапією:

- **В 6 разів більше** пацієнтів досягають рівня **HbA1c < 7%** без збільшення маси тіла та гіпоглікемій¹
- **До 5 разів менше** ін'єкцій на день¹



СКОРочЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОФУ)^{***}

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін дегludeк, іраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакологічна група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Порухення з боку імунної системи. Порухення з боку обміну речовин та харчування. Порухення з боку шлунково-кишкового тракту. Порухення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Порухення з боку шкіри та підшкірних тканин. Загальні розлади і порухення у місці введення. Показники лабораторних досліджень. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

Посилання:

1. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

* Ново Нордиск®.

** Ксалтофай — інсулін дегludeк/іраглутид (технологія rDNA) для підшкірного введення.

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

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



Xultophy[®]
insulin degludec/liraglutide
[rDNA origin] injection