

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

# Diabe

№4 (VIII) 2019

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



# ВИЙДИ З ТІНІ ДІАБЕТУ



Регістраційне посвідчення: № UA/16294/01/01. Склад: діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Периферична нейропатія. Протипоказання. Відомі гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне призначення з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін B<sub>12</sub>. Особливості застосування. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділюють на три прийоми. Діти. Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення.

# Морінга-Йоруба

Листя морінги маслянистої

Для тих,  
хто турбується  
про своє  
здоров'я

Листя морінги маслянистої (*Moringa oleifera*) — це джерело біологічно активних речовин рослинного походження<sup>1</sup>

Сприяє **ЗНИЖЕННЮ** рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну<sup>2, 2</sup>



■ 1 капсула містить **300 мг** листя Морінги маслянистої<sup>1</sup>

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 (вітаміни 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 непереносимість 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 в 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-MOR-IMI-052018-041

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

 **acino**



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 4 (VIII) 2019

## Зміст

### КОЛОНКА РЕДАКТОРА

- 6 Слово редактора

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 8 Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом, Американська діабетологічна асоціація (ADA), 2019  
Розділ 9. Фармакологічні підходи до лікування глікемії
- 27 Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом, Американська діабетологічна асоціація (ADA), 2019  
Розділ 10. Серцево-судинні захворювання та менеджмент ризиків

### ОГЛЯДИ

- 60 Від концепції інкретинових гормонів та відкриття ГПП-1 до сучасного лікування діабету  
*Єнс Джул Холст*

Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі РІНЦ ([www.elibrary.ru](http://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.  
Мурашко Н.К.  
Нетяженко В.З.  
Паньків В.І.  
Полторах 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  
04655, м. Київ, Кудрявський узвіз 5Б  
e-mail: [doms.vira@gmail.com](mailto:doms.vira@gmail.com)  
тел.: +38 044 272-29-22

ЗАСНОВНИК  
Українська діабетологічна асоціація

ВИДАВЕЦЬ  
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ  
Серія КВ №24095-13935 ПР

Підписано до друку: 11.09.2019 р.

Замовлення: №55 від 30.08.19 р.

Наклад прим. 5300

Виходить 6 разів на рік

Рекомендовано Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика  
Протокол №7 від 11.09. 2019 р.

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати 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.

ДОПОМАГАЄ ВИКОНАТИ  
ВАШУ МІСІЮ –

# НОРМАЛІЗУВАТИ ГЛІКЕМІЮ

## ДІАБЕТОН® MR 60 мг

Гліклазид

30 таблеток з модифікованим вивільненням

**Склад\***: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин - лактози моногідрат. **Лікарська форма**. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10ВВ09. **Фармакологічні властивості\***. **Фармакодинаміка**. Діюча речовина гліклазид – це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфанілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоециклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні 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 відбувається відповідно до прийнятої 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; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій\***. **Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії**. **Протипоказане одночасне застосування**: міконазол. **Не рекомендоване одночасне застосування**: фенілбутазон, алкоголь. **Комбінації, що потребують обережності**: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазоліндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. **Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіперглікемії**. **Не рекомендоване одночасне застосування**: даназол. **Комбінації, що потребують обережності**: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди та внутрішньовенні: ритодрин, салбутамол, тербуталін, препарати звіробію. **Препарати, які можуть спричинити дисглікемію**. **Комбінації, що потребують обережності**: фторхінолони. **Комбінації, які слід брати до уваги**: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування\***. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів. При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії іншого класу. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю\***. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діабетон® MR 60 мг) не слід застосовувати під час вагітності. 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 можливість 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, вмійти 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 препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату 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 бігулінідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При досягненні адекватного контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування\***. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийняттям вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. **Ретельний нагляд** за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці. Тяжка гіпоглікемія 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 висипання, бульбозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, 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 сульфанілсечовини**: випадки еритроцитопенії, гранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка**. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 блистери у коробці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/2158/02/02. Наказ №197 від 16.03.2016, зміни від 30.11.2018 Наказ № 2237.

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

\*Інформація представлена у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату. Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатецька, 41. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40 Copyright © [2019] ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені



## Зміст

### ТОЧКА ЗОРУ

- 74 Права пацієнтів з діабетом,  
які отримують інсулін  
*Кондрацька І. М.*

### НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 82 Менеджмент дефіциту вітаміну D –  
актуальні рекомендації клінічних настанов  
*Бобрик М. І., Резніченко В. М.*

### ПОСТАТІ ТА ПОДІЇ

- 94 Чим хворіла Мона Ліза?

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 96 Альфа-ліпоева (тіоктова) кислота  
в клінічних дослідженнях



Обкладинка четвертого номеру журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена VIII Українському навчальному курсу Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету. Безперервному навчанню та професійному вдосконаленню лікарів.



# Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ✦ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці<sup>1,2</sup>
- ✦ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії<sup>3</sup>
- ✦ Зменшує оксидантний стрес<sup>1,2</sup>



**Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки.** Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01 від 02.09.2013. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; складова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01 від 29.07.2014. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та доз.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шавловська О.А. Тіоктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



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



## *Дорогі колеги!*

Вітаю Вас з початком нового учбового року, адже процес навчання ніколи не повинен зупинятися! І тому я сподіваюсь побачити багатьох наших колег на VIII Українському навчальному курсі Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, який відбудеться у місті Львові, 10-12 жовтня. Як і в минулі роки, ми прагнули підготувати насичену та змістовну програму, яка освітлює різні аспекти лікування та діагностики цукрового діабету.

В цьому номері журналу ми переклали для вас найцікавіші розділи оновлених Стандартів медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом Американської діабетологічної асоціації.

Також ми підготували для Вас цікавий дослідницький матеріал, присвячений історії появи і сучасному стану застосування нових класів протидіабетичних препаратів.

Медична реформа в Україні досі викликає багато запитань, отже, в цьому номері ми пропонуємо ознайомитися зі змінами, які відбулися в забезпеченні інсуліном пацієнтів з цукровим діабетом.

Ми впевнені, що Ви не оминете увагою цікаве дослідження, яке можливо проллє світло на таємницю усмішки Мони Лізи.

Отже, в новий навчальний рік за новими знаннями та успіхами!

*Борис Маньковський*

Щиро ваш  
Борис Маньковський



# Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

**Р. п.** МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет. 1. Garber Aj, et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujjoka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

GLUC-IMI-122017-004

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

**MERCK**  **acino**

# Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом, Американська діабетологічна асоціація (ADA), 2019

## Резюме

В 2019 році Американська діабетологічна асоціація (ADA) оновила стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом (*Standards of Medical Care in Diabetes-2019*). Оновлену версію документа опубліковано в журналі *Diabetes Care* (*Diabetes Care 2019; 42 (Suppl.1)*), у ній враховані результати нових досліджень та новітні технології. «Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом» Американської діабетологічної асоціації (ADA) включають поточні рекомендації ADA щодо клінічної практики і призначені для висвітлення допомоги при цукровому діабеті, загальних цілей та інструкцій щодо лікування, а також інструментів для оцінки якості медичної допомоги. За щорічне чи більш часте, якщо це необхідно, оновлення Стандартів допомоги відповідають члени Комітету професійної практики ADA та мультидисциплінарний експертний комітет. Для отримання детального опису Стандартів ADA, заяв та звітів, а також для вивчення системи класифікації доказів, що застосовується в рекомендаціях з клінічної практики ADA, див. розділ «Вступ» Стандартів медичної допомоги. Читачам, які бажають прокоментувати Стандарти допомоги, пропонують зробити це за веб-адресою [professional.diabetes.org/SOC](https://professional.diabetes.org/SOC).

Редакція журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» представляє вашій увазі оновлені Розділ 9 та Розділ 10 Стандартів допомоги пацієнтам з цукровим діабетом Американської діабетологічної асоціації від 2019 року. З повним текстом Стандартів можна ознайомитись за посиланням <https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>.

## Розділ 9. Фармакологічні підходи до лікування глікемії: Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом – 2019

### Медикаментозна терапія цукрового діабету 1 типу

#### Рекомендації

- 9.1. Більшість пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу слід лікувати за допомогою декількох щоденних ін'єкцій прандіального та базального інсуліну чи безперервної підшкірної інфузії інсуліну. **A**
- 9.2. Більшість пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу для зниження ризику гіпоглікемії мають застосовувати аналоги інсуліну швидкої дії. **A**
- 9.3. Розгляньте можливість навчання пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу узгодженню доз інсуліну зі спожитою їжею, правильному вживанню вуглеводів,

контролю рівня глюкози в крові та очікуваному рівню фізичної активності. **E**  
9.4. Пацієнти з цукровим діабетом 1 типу, які успішно використовують безперервну підшкірну інфузію інсуліну, повинні мати доступ до такого типу лікування після того, як їм виповниться 65 років. **E**

#### Інсулінотерапія

Оскільки ключовою особливістю цукрового діабету 1 типу є повне чи майже повне порушення функцій  $\beta$ -клітин, то інсулінотерапія має важливе значення у лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. Недостатня продукція інсуліну спричинює не тільки гіперглікемію, а й системні порушення обміну речовин, такі як гіпертригліцеридемія і кетоацидоз, так само як і тканинний катаболізм. Протягом останніх трьох десятиліть зібрано докази щодо застосування декількох щоденних ін'єкцій інсуліну чи його

безперервного підшкірного введення через інсулінову помпу, що забезпечує найкраще поєднання ефективності та безпечності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

Як правило, потреба в інсуліні може бути визначена на основі маси тіла пацієнта, при цьому типові дози становлять від 0,4 до 1,0 Од/кг/добу. Під час статевого дозрівання, вагітності та певних захворювань існує потреба у збільшенні дози. У настановах *Американської діабетологічної асоціації* та *JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook* рекомендована типова стартова доза для лікування метаболічно стабільних пацієнтів з діабетом 1 типу становить 0,5 Од/кг/добу, причому половина цієї дози вводиться у вигляді прандіального інсуліну і використовується для контролю рівня глюкози крові після їжі, а інша половина – у вигляді базального інсуліну для контролю глікемії в періоди між споживанням їжі (1); ці настанови містять детальну інформацію про інтенсифікацію терапії для задоволення індивідуальних потреб. Крім того, ретельний огляд принципів лікування цукрового діабету 1 типу опублікований в позиційній заяві *Американської діабетичної асоціації* «Ведення діабету 1 типу впродовж життя» (2).

Фізіологічна секреція інсуліну змінюється в залежності від рівня глікемії, кількості спожитої їжі та потреби тканин у глюкозі. Для врахування такої мінливості у людей, які застосовують інсулінотерапію, були сформовані стратегії регулювання доз прандіального інсуліну на основі передбачення потреб. Таким чином, слід розглядати питання про навчання пацієнтів принципам корекції дози прандіального інсуліну з урахуванням кількості спожитих вуглеводів, рівня глюкози перед початком прийому їжі та очікуваного рівня фізичної активності, оскільки таке навчання може бути дійсно ефективним. Наявна інформація свідчить про те, що пацієнти, у яких є ефективним підрахунок кількості спожитих вуглеводів, для корекції дози прандіального інсуліну та отримання додаткової користі можуть також застосовувати оцінку кількості спожитих жирів та білків (3-5).

Більшість досліджень, в яких порівнювали множинні щоденні ін'єкції та безпе-

рервну підшкірну інфузію інсуліну (CSII), були відносно невеликими і короткотривалими. Однак нещодавній систематичний огляд і метааналіз продемонстрували, що лікування з використанням pomp має незначні переваги у зниженні рівня HbA1c (-0,30 % [95 % ДІ від -0,58 до -0,02]) і зниженні частоти розвитку важкої гіпоглікемії у дітей та дорослих (6). Не існує рекомендацій щодо вибору того, яка форма введення інсуліну є найкращою для конкретного пацієнта; необхідні подальші дослідження для створення настанов з вибору тактики лікування (7). Впровадження в клінічну практику апаратів безперервного моніторингу глікемії виявилось корисним за деяких конкретних обставин. При використанні інсулінових pomp з датчиками контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу спостерігалось зниження частоти нічної гіпоглікемії внаслідок автоматичного призупинення введення інсуліну при досягненні заданого рівня глюкози (7-9). FDA також затвердила застосування гібридної системи насосів замкнутого циклу. Безпека та ефективність застосування гібридних систем замкнутого циклу у підлітків та дорослих з цукровим діабетом 1 типу була підтверджена в літературі (10, 11). У окремих пацієнтів слід розглядати питання про інтенсивний менеджмент діабету з використанням CSII та безперервного моніторингу глюкози. Для отримання повної інформації про пристрої для введення інсуліну див. Розділ 7 «Технологічне забезпечення лікування діабету».

У дослідженні «Контроль та ускладнення діабету (DCCT)» було продемонстровано, що застосування інтенсивної терапії з кількома щоденними ін'єкціями інсуліну чи CSII знижувало рівень HbA1c і було пов'язане з покращення довгострокових результатів (12-14). Дослідження проводили з використанням людських інсулінів короткої і середньої тривалості дії. Незважаючи на кращі мікро- і макроциркуляторні наслідки, а також позитивний вплив на рівень смертності з будь-якої причини інтенсивна терапія була пов'язана з більшою частотою розвитку важкої гіпоглікемії (61 випадок на 100 па-

цієнто-років лікування). З часу проведення DCCT були розроблені аналоги інсуліну швидкої та довготривалої дії. Застосування цих аналогів у пацієнтів з діабетом 1 типу було пов'язане з меншою частотою гіпоглікемії, менш інтенсивним зростанням маси тіла і нижчими рівнями HbA1c у порівнянні з використанням людських інсулінів (15-17). У пацієнтів з діабетом 1 типу застосування базальних аналогів з більшою тривалістю дії (гларгін U-300 чи деглюдек) може забезпечити зниження ризику гіпоглікемії у порівнянні з гларгіном U-100 (18,19). В даний час для застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу на ринку доступний інгаляційний інсулін, який слід застосовувати до прийому їжі; його використання може знизити частоту гіпоглікемії (20).

Коливання рівню глюкози після прийому їжі можна краще контролювати шляхом корекції часу введення дози прандіального інсуліну. Оптимальний час застосування прандіального інсуліну варіює залежно від типу використовуваного інсуліну (звичайний, швидкодіючий аналог, інгаляційний тощо), рівня глюкози в крові, часу прийому їжі та кількості спожитих вуглеводів. Тому рекомендації щодо часу введення прандіального інсуліну мають бути індивідуальними.

#### *Техніка виконання ін'єкції інсуліну*

Організація правильного розуміння техніки ін'єкцій інсуліну пацієнтом та/або доглядачем є важливою для оптимізації контролю рівня глюкози та безпечності використання інсуліну. Таким чином, важливе правильне введення інсуліну у відповідні тканини. Були опубліковані інші рекомендації, в яких описано найкращі техніки виконання ін'єкцій інсуліну (21). Правильна техніка включає виконання ін'єкції у відповідних ділянках тіла, зміну місця ін'єкції, відповідний догляд за місцем ін'єкції для уникнення інфікування чи інших ускладнень, а також уникнення внутрішньом'язового (ВМ) введення інсуліну.

Екзогенний інсулін слід вводити в підшкірну клітковину, а не внутрішньом'язово. Рекомендовані місця для виконання ін'єкції інсуліну включають живіт, стегна, сідниці

та плече (21). Оскільки абсорбція інсуліну з місць виконання ВМ ін'єкцій відрізняється залежно від активності м'яза, то ненавмисна ВМ ін'єкція може призвести до непередбачуваного всмоктування інсуліну і варіативного впливу на рівень глюкози, тому в кількох повідомленнях ВМ ін'єкції пов'язувались з частотою і незрозумілою гіпоглікемією (21-23). Ризик ВМ введення інсуліну збільшується у молодих та худих пацієнтів під час ін'єкцій у кінцівки, а не у ділянки тулуба (живіт і сідниці), а також при використанні довгих голок (24). Нещодавні дані підтверджують ефективність і добру толерантність при використанні коротких голок (наприклад, шприц-ручки з довжиною голки 4 мм) у порівнянні з більш довгими (25, 26), включаючи дослідження, проведені у дорослих пацієнтів з ожирінням (27). Крім того, для уникнення ліпогіпертрофії та ліпоатрофії необхідно регулярно змінювати місце ін'єкції (21). Ліпогіпертрофія може сприяти погіршенню абсорбції інсуліну, підвищенню варіативності рівнів глікемії та незрозумілим гіпоглікемічним епізодам (28). Пацієнти та/або доглядачі повинні бути інформовані щодо правильної зміни місця ін'єкції та навчені розпізнавати та уникати ділянок ліпогіпертрофії (21). Як зазначено в таблиці 4.1., перевірка місця ін'єкції інсуліну на наявність ліпогіпертрофії, а також оцінка використання ін'єкційного пристрою та правильності ін'єкційної методики є ключовими компонентами всебічної медичної оцінки діабету та плану лікування. Як зазначалося вище, зараз з'явилися численні публікації доказових рекомендацій щодо введення інсуліну. Правильна техніка виконання ін'єкцій інсуліну може призвести до зростання ефективності інсулінотерапії і, таким чином, має потенціал для покращення клінічного перебігу діабету.

#### *Неінсулінове лікування цукрового діабету 1 типу*

У якості доповнення до лікування цукрового діабету 1 типу інсуліном вивчалась ефективність застосування ін'єкційних та пероральних препаратів, що знижують рівень глікемії. Прамлінтид є препаратом природного пептиду β-клітин амліну і схвалений для застосування

у дорослих з цукровим діабетом 1 типу. Результати рандомізованих контрольованих досліджень додавання прамлінтиду до інсулінотерапії свідчать про варіативне зменшення рівня HbA1c (0-0,3 %) і маси тіла (1-2 кг) (29, 30). Аналогічні результати були отримані при дослідженні декількох препаратів, що в даний час схвалені для лікування тільки цукровим діабету 2 типу. Додавання метформіну до лікування дорослих з цукровим діабетом 1 типу спричинило незначне зниження маси тіла і рівня ліпідів, однак не покращило рівень HbA1c (31,32). Додавання до інсулінотерапії агоністів рецептора глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) ліраглутиду та ексенатиду у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу у порівнянні з ізольованим застосуванням інсуліну спричинило незначне (0,2 %) зниження рівня HbA1c, а також зменшення маси тіла на ~3 кг (33). Аналогічним чином, додавання до інсулінотерапії інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) було пов'язане з покращенням рівня HbA1c і зменшенням маси тіла в порівнянні з ізольованим застосуванням інсуліну (34-36); однак використання інгібітора SGLT2 також пов'язане з більшою кількістю побічних ефектів, включаючи кетоацидоз. Застосування двокомпонентного інгібітора SGLT1/2 сотагліфлозину в даний час розглядається FDA і, якщо його застосування буде схвалене, то він стане першим додатковим пероральним препаратом для лікування цукрового діабету 1 типу.

Ризики та переваги застосування допоміжних препаратів, ефективність яких перевищує таку у прамлінтиду, продовжують вивчатись одночасно з процесом законодавчого врегулювання їх використання; однак на даний момент застосування цих препаратів у контексті цукрового діабету 1 типу не дозволене (37).

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

### Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса

Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса нормалізує рівень глюкози,

однак з метою уникнення відторгнення трансплантата і рецидиву аутоімунного руйнування острівців вона потребує довічної імуносупресії. Враховуючи потенційні несприятливі наслідки імуносупресивної терапії трансплантацію підшлункової залози слід проводити пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу, які одночасно потребують трансплантації нирки, пацієнтам після трансплантації нирки чи хворим з рецидивуючим кетоацидозом або важкою гіпоглікемією, що утримується незважаючи на інтенсивний глікемічний менеджмент (38).

### Медикаментозна терапія цукрового діабету 2 типу

#### Рекомендації

- 9.5. Метформін є найкращим початковим препаратом для лікування цукрового діабету 2 типу. **A**
- 9.6. Після початку лікування використання метформіну слід продовжувати до тих пір, поки він добре переноситься і не є протипоказаним; інші препарати, включаючи інсулін, слід додавати до лікування метформіном. **A**
- 9.7. Тривале застосування метформіну може бути пов'язане з біохімічним дефіцитом вітаміну B12, тому у пацієнтів, які отримують метформін, особливо у осіб з анемією чи периферичною нейропатією, слід проводити періодичну перевірку рівня вітаміну B12. **B**
- 9.8. Раннє введення до схеми лікування інсуліну слід розглядати, якщо є ознаки катаболізму (втрата ваги), наявні симптоми гіперглікемії або рівень HbA1c (>10 % [86 ммоль/моль]) чи рівень глюкози в крові ( $\geq 300$  мг/дл [16,7 ммоль/л]) є дуже високими. **E**
- 9.9. У пацієнтів з нещодавно діагностованим цукровим діабетом 2 типу, рівень HbA1c у яких є на  $\geq 1,5$  % (12,5 ммоль/моль) вищим за їх глікемічну мету слід розглянути питання про початок подвійної терапії. **E**
- 9.10. При виборі препаратів для медикаментозної терапії слід використовувати пацієнт-орієнтований підхід. Слід роз-

глянути питання наявності супутніх захворювань (атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок), ризик гіпоглікемії, вплив на вагу, вартість, ризик побічних ефектів і користь для пацієнта. **Е**

- 9.11. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та встановленою наявністю атеросклеротичних серцево-судинних захворювань в якості частини антигіперглікемічної терапії рекомендується застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 чи агоністів рецептора глюкагонподібного пептиду 1, що продемонстрували користь для серцево-судинних захворювань (таблиця 9.1.). **А**
- 9.12. У пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями та високим ризиком серцевої недостатності або із вже наявною серцевою недостатністю рекомендованим є застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2. **С**
- 9.13. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок слід розглянути можливість застосування інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 чи агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду 1, що знижують ризик прогресування хронічної хвороби нирок та/або серцево-судинних подій. **С**
- 9.14. Для більшості пацієнтів з потребою у більш ефективному зниженні рівня глюкози після застосування ін'єкційних форм препаратів кращим варіантом є використання агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду 1, ніж інсуліну. **В**
- 9.15. Не слід відкладати інтенсифікацію лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та відсутністю прогресу у досягненні терапевтичних цілей. **В**
- 9.16. Лікувальний режим слід переоцінювати через регулярні інтервали часу (кожні 3-6 місяців) і, за необхідності, коригувати з урахуванням появи нових факторів ризику (таблиця 9.1.). **Е**

Консенсусна доповідь Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету «Менеджмент гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу, 2018» (39) рекомендує застосовувати пацієнт-орієнтований підхід під час вибору фармакологічного лікування порушення рівня глюкози в крові (схема 9.1.). Він включає врахування ефективності та ключових факторів зі сторони пацієнта: 1) важливі коморбідні стани, такі як атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ), хронічна хвороба нирок (ХХН) і серцева недостатність (СН), 2) ризик гіпоглікемії, 3) вплив на масу тіла, 4) побічні ефекти, 5) вартість і 6) користь для пацієнта. Разом з будь-якою медикаментозною терапією пацієнту слід наголосити на необхідності корекції способу життя, що покращує стан здоров'я (див. Розділ 5 «Корекція способу життя»). Для вивчення рекомендацій, специфічних для людей похилого віку, а також дітей та підлітків з цукровим діабетом 2 типу див. розділи 12 і 13, відповідно.

### Початкове лікування

Лікування метформіном слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу цукрового діабету 2 типу (за відсутності протипоказів); для більшості пацієнтів у поєднанні з корекцією способу життя такої монотерапії буде достатньо. Метформін є ефективним, безпечним, недорогим і здатним знижувати ризик серцево-судинних подій і смерті (40). Метформін доступний у формі з негайним вивільненням (для дворазового прийому) чи у формі з подовженим вивільненням, що можна приймати один раз на добу. У порівнянні з препаратами сульфонілсечовини метформін у якості терапії першої лінії має сприятливий вплив на рівень HbA<sub>1c</sub>, масу тіла та рівень серцево-судинної смертності (41); кількість систематичних даних щодо інших пероральних препаратів для початкової терапії цукрового діабету 2 типу дуже обмежена. Основними побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкова непереносимість препарату у вигляді здуття живота, дискомфорту в черевній порожнині та діареї.

**Таблиця 9.1.** Специфічні медикаментозні фактори та фактори зі сторони пацієнта, які слід враховувати при виборі схеми антигіперлікемічного лікування у дорослих з цукровим діабетом 2 типу

	Ефективність	Гіпогікемія	Зміна маси тіла	СС ефекти		Вартість	Оральні/ПШ	Ниркові ефекти		Особливості застосування
				АСССЗ	ЗСН			Прогресування ДХН	Спосіб дозування/застосування*	
Метформін	Висока	Ні	Нейтрально (незначна втрата)	Потенційна користь	Нейтральні	Низька	Оральні	Нейтральні	Протипоказані при рШКФ <30	Загальні шлунково-кишкові побічні ефекти (діарея, нудота) Потенційний розвиток дефіциту вітаміну В12
Інгібітори НЗК/ТТ-2	Середня	Ні	Втрата	Користь: емпагліфлозин+, канагліфлозин	Користь: емпагліфлозин+, канагліфлозин	Висока	Оральні	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Ниркові дози потребують корекції (канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин)	Чорна скринька FDA: ризик ампутації (канагліфлозин) Ризик переломів (канагліфлозин) Ризик ДКА (усі препарати, рідше при ЦД2Т) Інфекції сечостатевої системи Ризик об'ємного виснаження, гіпогемізії холестерину ЛПНЩ Ризик гангрен Фурн'є
АР ГПП-1	Висока	Ні	Втрата	Нейтральні: ліквізація	Нейтральні	Висока	ПШ	Користь: ліраглутид	Ниркові дози потребують корекції (ексенатид, ліквізація натид) З обережністю на початку лікування чи при збільшенні дози – потенційний ризик гострої ниркової недостатності	Чорна скринька FDA: ризик С-клітинної тиреоїдної пухлини (ліраглутид, альбіглютид, дулаглутид, ексенатид з подовженим вивільненням) Шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювання, діарея) Реакції в місцях ін'єкції ?Ризик гострого панкреатиту

Таблиця 9.1. (Продовження). Специфічні медикаментозні фактори та фактори зі сторони пацієнта, які слід враховувати при виборі схеми антигіперлікемічного лікування у дорослих з цукровим діабетом 2 типу

	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна маси тіла	СС ефекти		Вартість	Оральні/ПШ	Ниркові ефекти		Особливості застосування
				АССС3	ЗСН			Прогресування ДХН	Спосіб дозування/застосування*	
Інгібітори ДПП4	Середня	Ні	Нейтрально	Нейтральні	Потенційний ризик: саксалиптин, алогліптин	Висока	Оральні	Нейтральні	Ниркові дози потребують корекції (сітатліптин, саксалиптин, алогліптин); можна використовувати при порушенні функції нирок Ліналіптин не потребує корекції дози	Потенційний ризик гострого панкреатиту Біль в суглобах
Тіазолідініони	Висока	Ні	Збільшення	Потенційна користь: піоглітазон	Збільшення ризику	Низька	Оральні	Нейтральні	Немає потреби у корекції дози Загалом не рекомендовані при порушенні функції нирок через потенційну здатність до затримки рідини	Чорна скринька FDA: застійна серцева недостатність (піоглітазон, росілітазон) Затримка рідини (набряки, серцева недостатність) Користь при НАСГ Ризик переломів Рак сечового міхура (пролітазон) холестерину/ЛПНЩ (росілітазон)
Похідні сульфонілсечовини (2 покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні	Низька	Оральні	Нейтральні	Глібурид: не рекомендується Гліпізид та глімпірид: обережний початок лікування для уникнення гіпоглікемії	Особливе застереження FDA щодо ризику зростання серцево-судинної смертності, що базується на дослідженнях старих препаратів сульфонілсечовини (толбутамід)
Інсулін	Найвища	Так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні	Низька	ПШ	Нейтральні	Застосування низьких доз інсуліну потребує зниження рШКФ; титрувати до клінічної відповіді	Реакції в місцях ін'єкцій Підвищений ризик гіпоглікемії при застосуванні людських інсулінів (НПХ чи готових сумішей) у порівнянні з аналогами

**Примітки:** \*Для отримання специфічних рекомендацій щодо дозування зверніться до інструкції про застосування. + Користь при СС3 підтверджена FDA. ЗСН – застійна серцева недостатність; СС – серцево-судинні; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; ДКА – діабетичний кетоацидоз; ДХН – діабетична хвороба нирок; АР ПП-1 – агоністи рецептора глюкогон-подібного пептиду 1; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; НЗКТ-2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу; ПШ – підшкірна; ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу.



Препарат виводиться шляхом ниркової фільтрації, тому дуже високі рівні циркулюючого метформіну (наприклад, внаслідок передозування чи розвитку гострої ниркової недостатності) пов'язані з лактатацидозом. Проте на даний час відомо, що розвиток цих ускладнень відбувається дуже рідко, тому метформін можна безпечно застосовувати у пацієнтів зі зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ); FDA переглянула інструкцію до метформіну задля відображення безпечності його використання у пацієнтів з рШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (42). Нещодавнє рандомізоване дослідження підтвердило попередні спостереження, що застосування метформіну пов'язане з розвитком дефіциту вітаміну В12 і погіршенням симптомів нейропатії (43). Це співпадає з висновками нещодавнього дослідження «Програма попередження наслідків цукрового діабету (DPPOS)», в якому було запропоновано проводити періодичне визначення рівня вітаміну В12 (44).

У пацієнтів з наявністю протипоказань чи непереносимістю метформіну початкова терапія має базуватись на факторах, притаманних пацієнту; слід розглянути можливість застосування препарату з іншого класу, як це показано на рис. 9.1. Якщо рівень є на  $\geq 1,5$  % (12,5 ммоль/моль) вищим від глікемічного цільового рівня (див. Розділ 6 «Глікемічна мета» для отримання додаткової інформації щодо вибору відповідних цілей лікування), то для її досягнення більшість пацієнтів потребуватиме подвійної комбінованої терапії (45). Перевага інсуліну полягає в тому, що він є ефективним у тих випадках, в яких інші препарати не діють, тому питання про його застосування у якості частини комбінованої схеми лікування має розглядатись за наявності гіперглікемії, особливо за умов присутності ознак катаболізму (втрата маси тіла, гіпертригліцеридемія, кетоз). Слід розглядати можливість початку інсулінотерапії навіть в процесі підтвердження діагнозу чи на початку лікування у випадках, коли рівень глюкози крові становить  $\geq 300$  мг/дл (16,7 ммоль/л) або HbA1c становить  $\geq 10$  % (86 ммоль/моль) або якщо у пацієнта є симп-

томи гіперглікемії (наприклад, поліурія або полідипсія) (рис. 9.2.). Після усунення глюкозної інтоксикації часто стає можливим спрощення режиму лікування та/або перехід на пероральні форми препаратів.

### Комбінована терапія

Не дивлячись на існування численних досліджень, що порівнюють подвійну терапію із застосуванням лише метформіну, деякі з них безпосередньо порівнюють ефективність окремих препаратів у якості додаткового лікування. Метааналіз порівняльної ефективності демонструє, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданий до початкової терапії, зазвичай знижує рівень HbA1c приблизно на 0,7-1,0 % (46). Якщо цільовий показник HbA1c не досягнуто через приблизно 3 місяці лікування і пацієнт не має АСССЗ чи ХХН, то слід розглянути питання про застосування комбінації метформіну і будь-якого (найкращого для даного пацієнта) препарату з шести груп: похідні сульфонілсечовини, тiazолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДПП4), інгібітори НЗКТГ-2, агоністи рецептора ГПП-1 чи базальний інсулін; вибір препарату ґрунтується на специфічних ефектах ліків і факторах зі сторони пацієнта (рис. 9.1. і таблиця 9.1.). Для пацієнтів з наявними АСССЗ, СН чи ХХН після розгляду специфічних ефектів ліків та факторів зі сторони хворого найкращим вибором у якості другого препарату є агоністи рецептора ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ-2, що продемонстрували ефективність у зниженні серцево-судинного ризику (таблиця 9.1.). У пацієнтів без АСССЗ чи ХХН вибір другого, додаткового до метформіну препарату ще не має емпіричної доказовості. Скоріше, вибір ліків ґрунтується на уникненні побічних ефектів, зокрема гіпоглікемії та збільшенні маси тіла, вартості та користі для пацієнта (47). Подібні міркування також застосовуються у пацієнтів, яким для досягнення глікемічної мети необхідний третій препарат; доказових висновків, які б могли впливати на цей вибір, також дуже мало. У всіх випадках схеми лікування потребують



постійного перегляду щодо їх ефективності, наявності побічних ефектів та навантаження на пацієнта (таблиця 9.1.). У деяких випадках пацієнти можуть потребувати зменшення дози чи припинення лікування. Зазвичай причинами цього є неефективність лікування, нестерпні побічні ефекти, значні витрати чи зміна глікемічної мети (наприклад, у відповідь на розвиток супутніх захворювань або зміну мети лікування). Для отримання інформації щодо лікування літніх пацієнтів див. Розділ 12 «Пацієнти похилого віку».

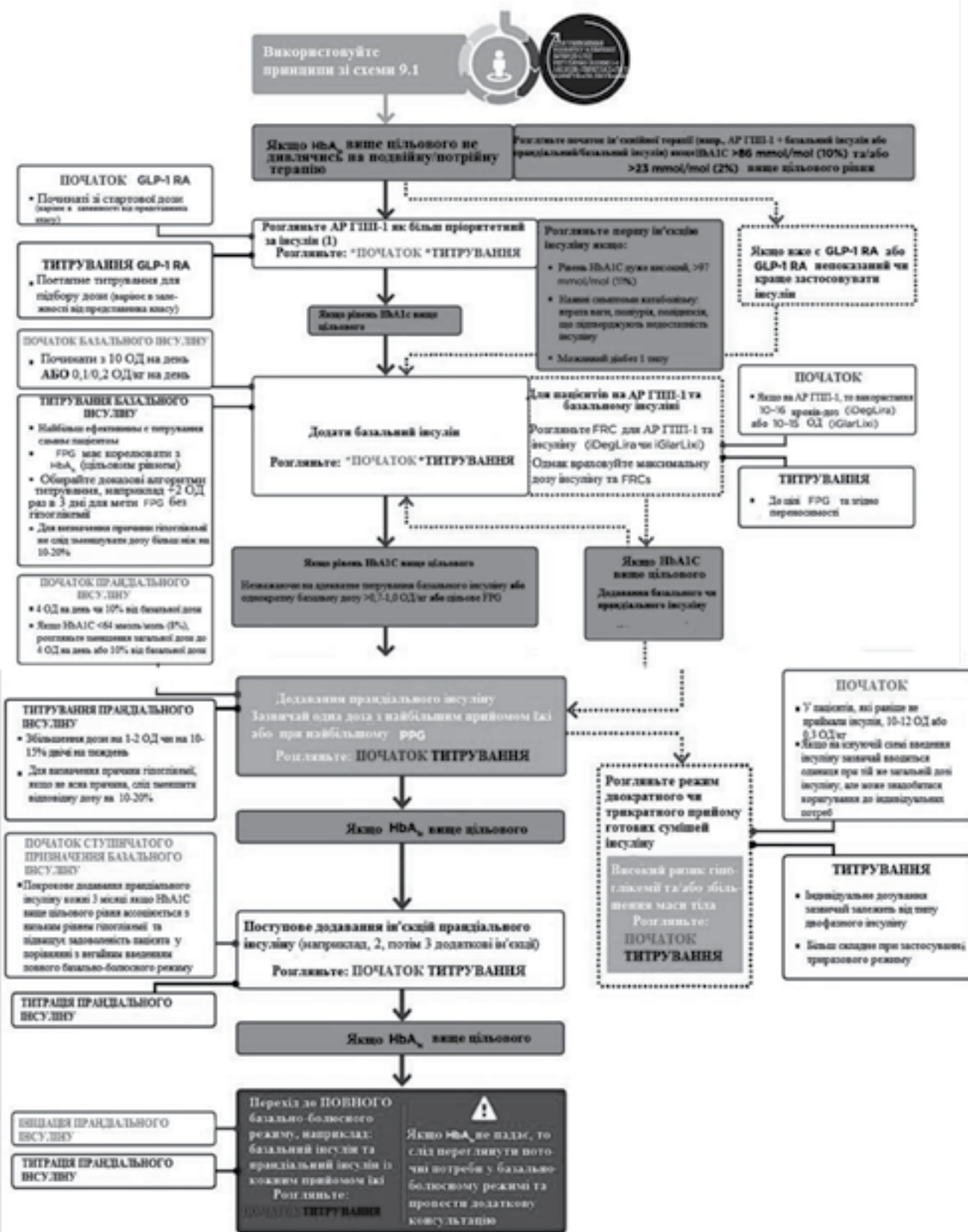
Незважаючи на те, що більшість пацієнтів надають перевагу пероральним формам ліків, поширеним є зростання частоти застосування ін'єкційних препаратів, особливо серед пацієнтів з тривалим діабетом. Додавання до схеми лікування базального інсуліну, людського НПХ чи одного з аналогів інсуліну тривалої дії є добре вивченим та ефективним для пацієнтів підходом. Крім того, нещодавні докази підтверджують користь застосування агоністів рецептора ГПП-1 у пацієнтів, яким не вдається досягнути глікемічної мети за допомогою перорального лікування. У дослідженнях за участі пацієнтів з потребою у подальшому зниженні рівня глюкози, що порівнювали додавання до схеми лікування агоністів рецептора ГПП-1 чи інсуліну ефективність обох методів була подібною (48-50). Однак агоністи рецептора ГПП-1 у порівнянні з інсуліном мали нижчий ризик розвитку гіпоглікемії і сприятливий вплив на масу тіла, хоча кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту у них була вищою. Таким чином, результати досліджень рекомендують застосування агоністів рецептора ГПП-1 у якості найкращого варіанта лікування пацієнтів, які потенційно потребують ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози (рис. 9.2.). Проте висока вартість і проблеми толерантності є важливими перепонами у використанні агоністів рецептора ГПП-1.

На основі клінічної користі та глікемічного ефекту для нових препаратів були запропоновані моделі економічної ефективності (51). В таблиці 9.2. наведена інформація про вартість затверджених на даний час пре-

паратів для не-інсулінової терапії. Слід зазначити, що перераховані ціни є середніми оптовими цінами (AWP) (52) і середніми національними витратами на придбання ліків (NADAC) (53) та не враховують знижки, акції чи інші коригування цін, що часто застосовуються на ринку і впливають на фактичні витрати пацієнта. Не дивлячись на існування альтернативних методів оцінки ціни на ліки, AWP і NADAC були використані у якості двох окремих контрольних заходів, що дозволяють порівняти ціни на ліки, а основною метою було висвітлення важливості розгляду витрат під час призначення антигіперглікемічного лікування.

### Дослідження серцево-судинних наслідків

На даний час існує кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про статистично значуще зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували інгібітори НЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин) чи агоністи рецептора ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид). У пацієнтів з діабетом та підтвердженими АСССЗ застосування емпагліфлозину зменшувало частоту розвитку ускладнень і смертність від значних серцево-судинних подій (МАСЕ) у порівнянні з плацебо (54). Аналогічно застосування канагліфлозину зменшувало частоту виникнення МАСЕ в групі учасників з АСССЗ або високим ризиком їх розвитку (55). В обох цих дослідженнях інгібітори НЗКТГ-2 зменшували частоту госпіталізації з приводу СН (54, 55); це було другорядним результатом даних досліджень і потребує підтвердження отриманих результатів у більш вузьких групах. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та АСССЗ чи підвищеним ризиком їх розвитку додавання до лікування ліраглутиду знижувало частоту виникнення і смертність від МАСЕ (56), а застосування спорідненого агоніста рецептора ГПП-1 семаглутиду також мало сприятливий вплив на серцево-судинні результати у пацієнтів високого ризику (57). У цих дослідженнях серцево-судинних наслідків



1. При виборі АР-ГПП-1 враховуйте: вибір гліціємії, зменшення  $HbA_{1c}$ , ефект щодо зменшення маси тіла або частоту ін'єкцій. За наявності ССЗ розгляньте призначення АР ГПП-1 із доведеними СС перевагами.

Рис. 9.2. Інтенсифікація ін'єкційної терапії

**Примітки:** Для отримання інформації щодо контексту див. рис. 4.1. DSMES – самостійне управління освітою та підтримкою щодо діабету; FPG – глюкоза плазми натще; FRC – поєднане фіксоване співвідношення; GLP-1 RA – агоніст рецептора глюкагон-подібного пептиду 1; max – максимум; PPG – пострандіальний рівень глюкози. Адаптовано з Davies та ін. (39).

емпагліфлозин, канагліфлозин, ліраглутид і семаглутид мали сприятливий вплив на комбіновані результати ХХН (54-57). Для отримання детального опису цих досліджень серцево-судинних наслідків, а також обговорення того, як наявність СН може впливати на вибір тактики лікування див. частину «Антигіперглікемічна терапія та серцево-судинні наслідки» Розділу 10. «Серцево-судинні захворювання та менеджмент ризиків» і таблицю 10.4. Для отримання детальної інформації про те, як ХХН може впливати на вибір тактики лікування див. Розділ 11. «Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за кінцівками». Тривають додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів цих класів.

Учасники досліджень серцево-судинних наслідків при застосуванні емпaгліфлoзину, канагліфлoзину, ліраглутиду та семаглутиду мали рівень HbA1c  $\geq 7\%$ , а більше 70 % з них приймали метформін в якості базової терапії. Більш того, користь від лікування була менш очевидною у пацієнтів з меншим ризиком розвитку АСССЗ. Таким чином, застосування цих результатів на практиці є найбільш прийнятним у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і встановленим діагнозом АСССЗ, які потребують додаткового, окрім метформіну та корекції способу життя, лікування для зниження рівня глікемії. До схеми лікування таких пацієнтів рекомендується включати один препарат з групи інгібіторів НЗКТГ-2 чи агоністів рецептора ГПП-1, що продемонстрували ефективність у зменшенні частоти серцево-судинних подій (таблиця 9.1.).

## Інсулінотерапія

Багато пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в кінцевому підсумку потребують інсулінотерапії (рис. 9.2.). Для отримання важливих рекомендацій щодо безпечного та ефективного застосування інсуліну див. вищенаведений розділ «Техніка виконання ін'єкції інсуліну». Слід регулярно і об'єктивно розповідати пацієнтам про схильність діабету 2 типу до прогресування; лікарі мають уникати примусу до використання інсуліну

за допомогою погроз чи пояснення причини його застосування як ознаки особистої невдачі або покарання. Слід підкреслити корисність та важливість інсуліну для підтримки глікемічного контролю після прогресування захворювання та підкреслити його переваги над пероральними антигіперглікемічними препаратами. Корисним є навчання та залучення пацієнтів до менеджменту власної інсулінотерапії. Інструктаж пацієнтів щодо самостійної корекції доз інсуліну на основі самоконтролю рівня глюкози в крові покращує глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які розпочинають інсулінотерапію (58). Комплексне навчання питанням самоконтролю рівня глюкози в крові, дієти, уникнення та відповідного лікування гіпоглікемії є критично важливим для будь-якого пацієнта, який використовує інсулін.

## Базальний інсулін

Базальний інсулін сам по собі є найбільш зручним для початку інсулінотерапії і може додаватись до лікування метформіном чи іншими пероральними препаратами. Початкові дози можуть бути розраховані на основі маси тіла (наприклад, 10 Од на день або 0,1-0,2 Од/кг/добу) і ступеню гіперглікемії, з індивідуалізованим підбором дози протягом декількох днів чи навіть тижнів, якщо це необхідно. Основною метою застосування базального інсуліну є скорочення синтезу глюкози в печінці з метою збереження еуглікемії протягом ночі і між прийомами їжі (59, 60). Контроль рівня глюкози натще може бути досягнутий за допомогою людського НПХ-інсуліну або з використанням аналога інсуліну тривалої дії. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що аналоги базального інсуліну тривалої дії (U-100 гларгін чи детемір) знижують ризик симптоматичної і нічної гіпоглікемії у порівнянні з інсуліном НПХ (61-66), хоча ці переваги, як правило, є незначними і нестійкими (67). Базальні аналоги більш тривалої дії (гларгін U-300 чи деглюдек) при використанні їх у поєднанні з пероральними препаратами можуть мати нижчий ризик розвитку гіпо-

глікемії порівняно з гларгіном U-100 (68-74). Незважаючи на докази зниження частоти гіпоглікемії при використанні нових аналогів базального інсуліну більш тривалої дії в клінічних дослідженнях, на практиці вони можуть не впливати на розвиток гіпоглікемії у порівнянні з інсуліном НПХ (75).

Вартість інсуліну неухильно зростає і в декілька разів перевищує вартість інших медичних витрат за останні десять років (76). Ця ситуація сприяє значному навантаженню на пацієнта, оскільки інсулін стає зростаючою статтею витрат «з кишені» для пацієнтів з діабетом, а прямі витрати пацієнта сприяють недотриманню лікування (76). Тому розгляд питання вартості лікування є важливим компонентом ефективного менеджменту діабету. Для багатьох пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (наприклад, осіб з помірним цільовим рівнем А1С, низькими показниками гіпоглікемії та вираженою резистентністю до інсуліну, а також із суттєвими витратами) людський інсулін (НПХ і звичайний) може бути найкращим терапевтичним рішенням, тому лікарі мають бути знайомі з методами його застосування (77). У таблиці 9.3. наведена інформація щодо наявних в даний час інсулінів і комбінованих інсулінових препаратів у США та їх вартості згідно AWP (52) та NADAC (53) (вартість розрахована на 1000 одиниць). Як зазначено в таблиці 9.2., розраховані ціни AWP і NADAC не враховують знижки, акції чи інші коригування цін, що можуть вплинути на фактичні витрати пацієнта. Наприклад, у деяких аптеках звичайний людський інсулін, НПХ та 70/30 НПХ/звичайний комбінований інсулін можна придбати значно дешевше, ніж за ціну AWP і NADAC, наведено у таблиці 9.3.

### Прандіальний інсулін

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на додаток до використання базального інсуліну може виникнути потреба у застосуванні додаткової дози інсуліну перед їжею. Рекомендована початкова доза інсуліну перед їжею становить або 4 одиниці, або 10 % від базової дози на кожний прийом їжі. Корек-

ція дози проводиться на основі домашнього моніторингу рівня глюкози чи HbA1c. При значному збільшенні прандіальних доз інсуліну, особливо під час вечірнього прийому їжі, слід враховувати зменшення дози базального інсуліну. В метааналізі досліджень, що порівнювали аналоги інсуліну швидкої дії з використанням звичайного людського інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу про важливі відмінності в рівнях HbA1c чи гіпоглікемії не повідомлялось (78, 79).

### Готові суміші інсуліну

Готові суміші інсуліну містять як базальний, так і прандіальний компоненти, що дозволяє одночасно охоплювати як базальні потреби, так і потреби під час вживання їжі. Готова суміш НПХ/звичайний інсулін складається з 70 % інсуліну НПХ і 30 % звичайного інсуліну. Використання готових сумішей інсуліну має свої переваги і недоліки, що обговорюється нижче в частині «Комбінована ін'єкційна терапія».

### Концентровані препарати інсуліну

В даний час доступні декілька концентрованих препаратів інсуліну. Звичайний інсулін U-500, за визначенням, є в п'ять разів більш концентрованим ніж звичайний інсулін U-100. Звичайний інсулін U-500 має чітку фармакокінетику з відстроченим початком дії і більшою її тривалістю. Гларгін U-300 і деглюдек U-200 є відповідно в три і два рази більш концентрованими у порівнянні з їх U-100-формою випуску і можуть забезпечувати більш високі дози базального інсуліну відносно введеного об'єму. Гларгін U-300 має більшу тривалість дії, ніж гларгін U-100, але і слабшу ефективність на одиницю препарату (80, 81). Також FDA схвалила застосування концентрованої форми інсуліну швидкої дії ліспро U-200 (200 Од/мл). Такі концентровані форми препаратів можуть бути більш зручними та комфортними для пацієнтів, які застосовують ін'єкційне введення інсуліну, і можуть покращити дотримання лікування у пацієнтів з інсулінорезистентністю та потребою у високих дозах інсуліну. В той час як звичайний інсулін U-500 доступний як у формі попередньо заповненої ручки, так

Таблиця 9.2. Середня щомісячна вартість максимальної дозволеної добової дози неінсулінових глюкозознижувальних препаратів в США

Клас	Компонент (-и)	Дозування/ форма (за наявності)	Середня AWP (мін, макс)+	Середня NADAC (мін, макс)+	Максимальна дозволена добова доза*
Бігуаніди	Метформін	500 мг (IR)	\$84 (\$4, \$93)	\$2	2000 мг
		850 мг (IR)	\$108 (\$6, \$109)	\$3	2550 мг
		1000 мг (IR)	\$87 (\$4, \$88)	\$2	2000 мг
		500 мг (ER)	\$89 (\$82, \$6671)	\$4 (\$4, \$1267)	2000 мг
		750 мг (ER)	\$72 (\$65, \$92)	\$4	1500 мг
		1000 мг (ER)	\$1028 (\$1028, \$7214)	\$311 (\$311, \$1321)	2000 мг
Похідні сульфонілсечовини (2 покоління)	Гліметірид	4 мг	\$71 (\$71, \$198)	\$4	8 мг
		10 мг (IR)	\$75 (\$67, \$97)	\$5	40 мг (IR)
	Глібурид	10 мг (XL)	\$48	\$15	20 мг (XL)
		6 мг (мікронізований) 5 мг	\$50 (\$48, \$71) \$93 (\$63, \$103)	\$10 \$13	12 мг (мікронізований) 20 мг
Тіазолідиндіони	Піоглітазон Розіглітазон	45 мг	\$348 (\$283, \$349)	\$4	45 мг
		4 мг	\$407	\$329	8 мг
Інгібітори α-глюкозидази	Акарбоз Міглітол	100 мг	\$106 (\$104, \$106)	\$23	300 мг
		100 мг	\$241	\$311	300 мг
Меглітиніди (глініди)	Натеглілід Репаглілід	120 мг	\$155	\$46	360 мг
		2 мг	\$878 (\$162, \$898)	\$48	16 мг
Інгібітори ДПП-4	Алогліптин Саксагліптин Лінагліптин Сітагліптин	25 мг	\$234	\$170	25 мг
		5 мг	\$490 (\$462, \$490)	\$392	5 мг
		5 мг	\$494	\$395	5 мг
		100 мг	\$516	\$413	100 мг
Інгібітори НЗКТГ2	Ертугліфлозин Дапагліфлозин Канагліфлозин Емпагліфлозин	15 мг	\$322	\$257	15 мг
		10 мг	\$557	\$446	10 мг
		300 мг	\$558	\$446	300 мг
		25 мг	\$558	\$448	25 мг
Агоністи рецептора ГПП-1	Ексенатид (по- довжене вивіль- нення) Ексенатид Дулаглютид Семаглютид Ліраглютид	2 мг у формі суспензії чи шприц-ручки	\$792	\$634	2 мг**
		10 мкг шприц-ручка	\$850	\$680	20 мкг
		1.5/0.5 мл шприц- ручка	\$876	\$702	1.5 мг**
		1 мг шприц-ручка	\$875	\$704	1 мг**
		18 мг/3 мл шприц- ручка	\$1,044	\$835	1.8 мг
Секвестранти жовчних кислот	Колесевелам	625 мг таблетки	\$712 (\$674, \$712)	\$354	3.75 г
		3.75 г суспензія	\$674	\$598	3.75 г
Агоністи дофаміну-2	Бромокриптин	0.8 мг	\$855	\$685	4.8 мг
Міметики аміліну	Прамлінтид	120 мкг шприц-ручка	\$2547	\$2036	120 мкг/ін'єкцію+++

**Примітки:** AWP – середня оптова ціна; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; ER і XL – подовжене вивільнення; ГПП-1 – глюкагон-подібний пептид 1; IR – негайне вивільнення; NADAC – національна середня вартість придбання ліків; НЗКТГ-2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу. + Розраховано на 30-денний прийом (ціна за одиницю AWP [44] чи NADAC [45]) × кількість доз, необхідних для забезпечення максимально дозволеної добової дози ×30 днів); середні AWP чи NADAC розраховані окремо на один препарат та/або ціну. \*Використовується для розрахунку середньої AWP і NADAC (мін, макс); використовуються загальні комерційно доступні ціни. \*\*Вводиться один раз на тиждень. +++ AWP і NADAC розраховані на основі дози у 120 мкг три рази на день.

і у флаконах (спеціальний шприц був схвалений FDA у липні 2016 року), інші концентровані інсуліни для мінімізації ризику помилки при дозуванні доступні тільки в формі попередньо заповнених ручок.

### Інгаляційний інсулін

Інгаляційний інсулін доступний для прандіального застосування тільки в обмеженому дозуванні; дослідження використання у осіб

**Таблиця 9.3.** Середня вартість препаратів інсуліну в США, розрахована згідно AWP (44) і NADAC (45) на 1000 одиниць зазначеного дозування/форми

Інсуліни	Препарати	Дозування/форма	Середня AWP (мін, макс)*	Середня NADAC (мін, макс)*	
Аналоги швидкої дії	Ліспро біосиміляр	U-100 флакон	\$280	\$226	
		U-100 наповнена ручка	\$361	\$289	
	Глулізин	U-100 флакон	\$324	\$260	
		U-100 наповнена ручка	\$417	\$334	
	Ліспро	U-100 флакон	\$330	\$264	
		U-100 картриджі по 3 мл	\$408	\$326	
	Аспарт	U-100 наповнена ручка;	\$424	\$340	
		U-200 наповнена ручка			
	Інгаляційний інсулін	U-100 флакон	U-100 картриджі по 3 мл	\$347	\$278
			U-100 картриджі по 3 мл	\$430	\$343
U-100 наповнена ручка		\$447	\$358		
Інгаляційні картриджі		\$993	\$606		
Короткої дії	Людський звичайний	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$146)	
Середньої тривалості дії	Людський НПХ	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$144)	
		U-100 наповнена ручка	\$377	\$304	
Концентрований людський звичайний інсулін	Людський звичайний інсулін U-500	U-500 флакон	\$178	\$142	
		U-500 наповнена ручка	\$230	\$184	
Базальні аналоги	Гларгін біосиміляр	U-100 наповнена ручка	\$261	\$209	
		U-100 флакон; U-100 наповнена ручка	\$323	\$259	
	Гларгін	U-100 наповнена ручка	\$331	\$266	
		U-300 наповнена ручка	\$353	\$281	
	Детемір	U-100 флакон;	\$388	\$310	
		U-100 наповнена ручка			
Деглюдек	U-100 наповнена ручка; U-200 наповнена ручка				
Готові суміші інсуліну	НПХ/звичайний 70/30	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$144)	
		U-100 наповнена ручка	\$377	\$306	
	Ліспро 50/50	U-100 флакон	\$342	\$274	
		U-100 наповнена ручка	\$424	\$340	
	Ліспро 75/25	U-100 флакон	\$342	\$273	
		U-100 наповнена ручка	\$424	\$340	
	Аспарт 70/30	U-100 флакон	\$360	\$288	
U-100 наповнена ручка		\$447	\$358		
Готова суміш інсуліну/продукти агоністів рецептора ГПП-1	Деглюдек/Ліраглутид	100/3,6 наповнена ручка	\$793	\$638	
		100/33 наповнена ручка	\$537	\$431	

**Примітки:** AWP – середня оптова ціна; ГПП-1 – глюкагон-подібний пептид 1; NADAC – національна середня вартість придбання ліків.  
\*AWP або NADAC розраховані так само, як у таблиці 9.2; середнє значення перераховане тільки тоді, коли є тільки один продукт і/або ціна.

з діабетом 1 типу свідчать про його швидку фармакокінетику (20). Пілотне дослідження виявило докази того, що додаткові дози інгаляційного інсуліну, розраховані на основі постпрандіальних рівнів глюкози у порівнянні з ін'єкційним інсуліном швидкої дії можуть покращити менеджмент рівня глюкози крові без розвитку подальшої гіпоглікемії чи набору маси тіла, хоч підтвердження цих результатів потребує проведення більш масштабного дослідження (82). Застосування інгаляційного інсуліну протипоказане

пацієнтам з хронічними захворюваннями легень, такими як астма та ХОЗЛ, і не рекомендується пацієнтам, які палять або нещодавно припинили палити. Всі пацієнти до та після початку інгаляційної інсулінової терапії потребують проведення спірометрії (FEV1) з метою виявлення потенційного захворювання легень.

### Комбінована ін'єкційна терапія

Якщо дозування базального інсуліну не призводить до нормалізації рівня глюкози в кро-



ві натщесерце (або якщо його доза становить >0,5 Од/кг/добу), а рівень HbA1c залишається вище цільового, то можна розглянути можливість застосування комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 9.2.). Цей підхід може включати додавання до базального інсуліну агоністів рецептора ГПП-1 або збільшення кратності доз інсуліну. Комбінація застосування базального інсуліну і агоністів рецептора ГПП-1 має потужну глюкозознижувальну дію, меншу інтенсивність збільшення маси тіла і частоту гіпоглікемії у порівнянні з інтенсифікацією інсулінотерапії (83-85). На ринку доступні два різних комбінованих препарати з частотою застосування 1 раз на добу, що містять базальний інсулін та агоніст рецептора ГПП-1: інсулін гларгін плюс ліксисенатид та інсулін деглюдек плюс ліраглутид.

Інтенсифікація інсулінотерапії може бути здійснена шляхом додавання доз прандіального інсуліну до базального. Простим та ефективним початком лікування є додавання однієї дози прандіального інсуліну до найбільшого прийому їжі в добу; за необхідності такий режим терапії може бути скоригований до застосування декількох доз прандіального інсуліну (86). Якщо пацієнт приймає базальний інсулін та потребує додаткової дози інсулінів, то застосування базального інсуліну можна замінити двома чи трьома прийомами готової суміші інсулінів. Кожен підхід має свої переваги та недоліки. Наприклад, комбінація базального та прандіального режимів забезпечує більшу гнучкість для пацієнтів, які харчуються за нерегулярним графіком. З іншого боку, дві дози готових сумішей є простим, зручним засобом прийому інсуліну протягом дня.

Більш того, людські інсуліни, окремо або у вигляді суміші НПХ/звичайний інсулін (70/30) є дешевшою альтернативою іншим аналогам інсуліну. Ці варіанти наведено на рис. 9.2.; також там зазначено рекомендації щодо подальшої інтенсифікації інсулінотерапії, якщо це необхідно для досягнення глікемічної мети.

При ініціюванні комбінованої ін'єкційної терапії слід продовжувати прийом метформіну, тоді як застосування похідних сульфонілсечовини та інгібіторів ДПП-4, як правило, припиняють. У пацієнтів з субоптимальним контролем рівня глюкози крові, особливо у тих, які потребують великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиндіону чи інгібітора НЗКГТ2 може сприяти покращенню глікемічного контролю та зменшенню потреби в інсуліні, хоча перед початком такого лікування слід враховувати і потенційні побічні ефекти. Під час початку базальної чи болусної інсулінотерапії важливим є підбір дози; при цьому її корекція проводиться як і під час прийому їжі, так і при застосуванні базального інсуліну на основі рівнів глюкози в крові та розуміння фармакодинамічного профілю кожної форми препарату. Оскільки пацієнти з цукровим діабетом 2 типу стають старшими, то внаслідок зменшення здатності до самоконтролю може виникнути необхідність спрощення складних режимів інсулінотерапії (див. Розділ 12. «Пацієнти похилого віку»).

*Вперше опубліковано: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42 (Suppl. 1): S90-S102 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>.*

## Література

1. Peters A, Laffel L (Eds.). American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034-2054.
3. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013;36:810-816.
4. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized meal-time insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model based approach to derive insulin doses for openloop diabetes management. *Diabetes Care* 2016; 39:1631-1634.
5. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications

- for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38:1008-1015.
6. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347.
  7. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate metaanalysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1567-1574.
  8. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-232.
  9. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al.; In Home Closed Loop Study Group. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38:1197-1204.
  10. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407-1408.
  11. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155-163.
  12. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al.; DCCT/ EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556-3565.
  13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
  14. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016;39:1378-1383.
  15. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014;349: g5459
  16. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin as part at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008;25:442-449.
  17. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254-2264.
  18. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:33-44.
  19. HomePD, BergenstalRM, 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.
  20. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB; Affinity 1 Study Group. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care* 2015;38:2266-2273.
  21. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1231-1255.
  22. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 2005;22:1444-1445.
  23. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care* 1988;11:41-45.
  24. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1519-1530.
  25. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1531-1541.
  26. Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, et al. Comparison of the effects of anew32-gauge34-mm pen needle and a 32-gauge 3 6-mm pen needle on glycemic control, safety, and patient ratings in Japanese adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:1084-1090.
  27. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, GibneyMA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015;90:329-338.
  28. Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control. *Diabetes Care* 2016;39:1486-1492.
  29. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:1204-1212.
  30. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A doubleblind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2189-2195
  31. MengH, Zhang A, Liang Y,Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2983
  32. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:597-609.
  33. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:727-738.
  34. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-2265.
  35. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:864-876.
  36. Patoulias D, Imprialos K, Stavropoulos K, Athyros V, Doumas M. SGLT-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature. *Curr Clin Pharmacol*. 7 August 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1574884713666180807150509
  37. Lexicon Pharmaceuticals. FDA to review Zynquista™ (sotagliflozin) as potential treatment for type 1 diabetes [Internet], 2018. Available from <http://www.lexpharma.com/media-center/news/673-fda-to-review-zynquista-sotagliflozin-as-potential-treatment-for-type-1-diabetes>. Accessed 30 September 2018
  38. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER; American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:935
  39. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-2701.
  40. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
  41. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-751.
  42. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. Available from

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed 14 October 2016
43. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018;32:171–178.
  44. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754–1761.
  45. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446–456.
  46. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613 47. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2014;174:1227–1234.
  47. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:228–238.
  48. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10:123–139.
  49. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216–227.
  50. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the management of patients with type 2 diabetes [Internet], December 2014. Available from <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>. Accessed 9 November 2018
  51. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0 Introduction to RED BOOK Online [Internet], 2018. Available from [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.34.0/Web-Help/RED\\_BOOK/Introduction\\_to\\_REDB\\_BOOK\\_Online.htm](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.34.0/Web-Help/RED_BOOK/Introduction_to_REDB_BOOK_Online.htm). Accessed 5 September 2018
  52. Centers for Medicare & Medicaid Services. NADAC (national average drug acquisition cost), drug pricing and payment [Internet], 2018. Available from <https://data.medicare.gov/Drug-Pricingand-Payment/NADAC-National-Average-Drug-Acquisition-Cost-/a4y5-998d>. Accessed 5 September 2018
  53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
  54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
  55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
  56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
  57. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623–631.
  58. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:503–512.
  59. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1555–1560.
  60. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a metaanalysis. *CMAJ* 2009;180:385–397.
  61. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Longacting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005613
  62. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–189.
  63. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57–65.
  64. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080–3086.
  65. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269–1274.
  66. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442–451.
  67. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; 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.
  68. 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.
  69. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142–1149.
  70. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732.
  71. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013;30:1298–1304.
  72. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45–56.
  73. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464–2471.
  74. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine Hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320:53–62.
  75. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al.; Insulin Access and Affordability Working Group. Insulin Access and Affordability Working Group: conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41:1299–1311.
  76. Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human insulin for type 2 diabetes: an effective, less expensive option. *JAMA* 2017;318:23–24

77. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-59.
78. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013;5:482-491.
79. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:835-842.
80. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien 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.
81. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, et al. Improved postprandial glucose with inhaled technosphere insulin compared with insulin as part in patients with type 1 diabetes on multiple daily injections: the STAT study. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:639-647.
82. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 2763-2773.
83. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228-2234.
84. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614-624.
85. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin as part boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30-37.

# Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом, Американська діабетологічна асоціація (ADA), 2019

## Резюме

«Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом» Американської діабетологічної асоціації (ADA) включають поточні рекомендації ADA щодо клінічної практики і призначені для висвітлення компонентів допомоги при діабеті, загальних цілей та інструкцій щодо лікування, а також інструментів для оцінки якості медичної допомоги. За щорічне чи більш часте, якщо це необхідно, оновлення Стандартів допомоги відповідають члени Комітету професійної практики ADA та мультидисциплінарний експертний комітет. Для отримання детального опису Стандартів ADA, заяв та звітів, а також для вивчення системи класифікації доказів, що застосовується в рекомендаціях з клінічної практики ADA, див. розділ «Вступ» Стандартів медичної допомоги. Читачам, які бажають прокоментувати Стандарти допомоги, пропонуємо зробити це за веб-адресою [professional.diabetes.org/SOC](http://professional.diabetes.org/SOC).

Для отримання інформації щодо профілактики та лікування ускладнень діабету у дітей та підлітків див. розділ 13 «Діти та підлітки».

## Розділ 10. Серцево-судинні захворювання та менеджмент ризиків: Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом – 2019

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ASCVD), у вигляді ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань або захворювань периферичних артерій (ймовірно, спричинених атеросклерозом), є основною причиною захворюваності та смертності осіб з діабетом і призводять до витрат, що оцінюються в 37,3 млрд доларів щорічно (1). Типові стани, що супроводжують цукровий діабет 2 типу (наприклад, гіпертензія і дисліпідемія), є однозначними факторами ризику, а власне діабет є незалежним предиктором розвитку ASCVD. Численні дослідження продемонстрували ефективність контролю індивідуальних факторів серцево-судинного ризику в запобіганні чи уповільненні прогресування ASCVD у людей з діабетом. Крім того, спостерігається значна користь при одночасному усуненні декількох факторів серцево-судинного ризику. Внаслідок існування парадигми агресивної модифікації факторів ризику у пацієнтів з діабетом є докази того, що десятирічний

ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у дорослих жителів США із діабетом значно знизився протягом останнього десятиріччя (2), а захворюваність та смертність, спричинені ASCVD, зменшились (3, 4).

Серцева недостатність (СН) є ще однією з основних причин захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Нещодавні дослідження продемонстрували, що частота госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом (з урахуванням віку і статі) була вдвічі вищою, ніж у пацієнтів без нього (5, 6). Люди з діабетом можуть мати серцеву недостатність зі збереженою (HFrEF) або зі зниженою фракцією викиду (HFREF). Часто попередником серцевої недостатності будь-якого типу є гіпертензія, а ASCVD може її супроводжувати (7), тоді як попередній інфаркт міокарда (ІМ) часто є головним фактором HFREF.

В останніх дослідженнях, що включали також і пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, більшість з яких також мали ASCVD, було продемонстровано зменшення частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності, пов'язане із застосуванням інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (8-10).

Для профілактики та ведення як ASCVD, так і серцевої недостатності, слід як мінімум щорічно оцінювати фактори серцево-судинного ризику у всіх пацієнтів з цукровим діабетом. Дані фактори ризику включають ожиріння чи наявність надлишкової ваги, гіпертензію, дисліпідемію, паління, сімейний анамнез ранньої ІХС, наявність хронічної хвороби нирок чи альбумінурії. Менеджмент модифікованих аномальних факторів ризику слід проводити так, як описано в даних настановах.

### Калькулятор ризику

Калькулятор ризику ASCVD (Risk Estimator Plus) від Американського кардіологічного коледжу та Американської асоціації серця зазвичай є корисним інструментом для оцінки 10-річного ризику розвитку ASCVD (<http://tools.acc.org/ASCVDRisk-Estimator-Plus>). Дані калькулятори враховують діабет як фактор ризику, оскільки сама його наявність призводить до підвищення ризику розвитку ASCVD; хоча слід визнати те, що ці калькулятори не враховують тривалість діабету чи наявність його ускладнень, таких як альбумінурія. Не дивлячись на існування певної мінливості в калібруванні серед різних підгруп, у тому числі за статтю, расою та наявністю/відсутністю діабету, загальне прогнозування ризику серед пацієнтів з чи без діабету не відрізняється (11-14), що підтверджує ефективність використання калькуляторів ризику у осіб з діабетом. Для кращої стратифікації ризику ASCVD та проведення лікування за наведеними нижче настановами слід оцінювати 10-річний ризик першої ASCVD-події.

Нещодавно для стратифікації ризику у пацієнтів «вторинної профілактики» (тобто таких, які вже знаходяться в групі високого ризику через наявність ASCVD) були розроблені методи оцінки ризику та інші серцево-судинні біомаркери, однак вони ще не набули широкого розповсюдження (15, 16). Завдяки новим, більш дорогим способам зниження рівня ліпідів використання таких методів оцінки ризику може в майбутньому допомогти у залученні нових методів лікування пацієнтів з підвищеним ризиком.

## ГІПЕРТЕНЗІЯ/КОНТРОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Гіпертензія, що визначається як постійне підвищення артеріального тиску  $\geq 140/90$  мм рт. ст., поширена серед пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типу. Гіпертензія є основним фактором ризику розвитку як ASCVD, так і мікросудинних ускладнень. Крім того, численні дослідження продемонстрували, що застосування гіпотензивної терапії знижує частоту розвитку ASCVD-подій, серцевої недостатності та мікросудинних ускладнень. Для ознайомлення з детальним оглядом щодо епідеміології, діагностики та лікування гіпертензії зверніться, будь ласка, до позиційної заяви Американської діабетологічної асоціації (ADA) «Діабет і гіпертензія» (17). Наведені тут рекомендації відображають оновлену позицію ADA щодо артеріального тиску.

### Скринінг та діагностика

#### Рекомендації

1. Артеріальний тиск слід вимірювати при кожному рутинному клінічному візиті. Для встановлення діагнозу гіпертензії пацієнтам, у яких при рутинному вимірюванні було виявлено підвищення артеріального тиску ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.) слід провести підтвердження підвищення рівня АТ шляхом повторних вимірювань, в тому числі і в інший день. **В**
2. Всі пацієнти з гіпертензією та діабетом повинні контролювати свій артеріальний тиск у себе вдома. **В**

Артеріальний тиск повинен вимірюватися підготовленим спеціалістом із дотриманням настанов для загальної популяції: вимірювання в положенні сидячи, зі стопами на підлозі і рукою на рівні серця, після п'яти хвилин відпочинку. Розмір манжети має відповідати окружності плеча. Підвищення значень АТ має бути підтвержене в окремий день. Постуральні зміни артеріального тиску і пульсу можуть бути свідченням вегетативної нейропатії і тому потребують коригування цільового АТ. Ортостатичне вимірювання

артеріального тиску має проводитись під час першого візиту і за показами.

Домашній контроль артеріального тиску і 24-годинний амбулаторний моніторинг можуть допомогти у виявленні гіпертензії «білого халата», прихованої гіпертензії чи інших розбіжності між лікарняним та «справжнім» артеріальним тиском (17). На додаток до підтвердження чи спростування діагнозу гіпертензії вимірювання артеріального тиску вдома може бути корисним для оцінки ефективності гіпотензивного лікування. Дослідження за участі пацієнтів без діабету продемонстрували, що домашні вимірювання можуть краще корелювати з ризиком розвитку ASCVD, ніж лікарняні (18, 19). Крім того, домашній моніторинг артеріального тиску може покращити дотримання схеми лікування і таким чином допомогти у зменшенні серцево-судинного ризику (20).

## Мета лікування

### Рекомендації

3. У хворих на цукровий діабет і гіпертензію цільовий артеріальний тиск має встановлюватись індивідуально, шляхом спільного прийняття рішень та з урахуванням серцево-судинного ризику, можливих побічних ефектів агіпотензивних препаратів і побажань пацієнта. **С**
4. Доцільним цільовим тиском за умови можливості його безпечного досягнення у осіб з діабетом та гіпертензією з групи високого серцево-судинного ризику (наявні атеросклеротичні серцево-судинні захворювання або 10-річний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань >15 %) є величина АТ <130/80 мм рт. ст. **С**
5. У осіб з діабетом і гіпертензією з групи низького серцево-судинного ризику (10-річний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань <15 %) цільовий рівень АТ становить <140/90 мм рт. ст. **А**
6. З метою довгострокової оптимізації здоров'я матері та уникнення затримки

росту плода у вагітних пацієнок з цукровим діабетом і гіпертензією, яким вже проводиться гіпотензивна терапія, ми пропонуємо встановити цільовий рівень АТ на рівні 120-160/80-105 мм рт. ст. **Е**

Рандомізовані клінічні дослідження однозначно продемонстрували те, що лікування гіпертензії зі зниженням артеріального тиску <140/90 мм рт. ст. зменшує частоту серцево-судинних подій та мікросудинних ускладнень (21-27). Тому лікування пацієнтів з цукровим діабетом 1 чи 2 типу та гіпертензією слід проводити з метою зменшення рівня АТ до, як мінімум, <140/90 мм рт. ст. Переваги та ризику посилення гіпотензивної терапії для досягнення цільового артеріального тиску меншого за <140/90 мм рт. ст. (наприклад, <130/80 або <120/80 мм рт. ст.) оцінювались у великих рандомізованих клінічних випробуваннях та метааналізах. Слід зазначити, що високоякісні дані щодо цільових рівнів артеріального тиску при цукровому діабеті 1 типу відсутні.

### Рандомізовані контрольовані дослідження інтенсивного та стандартного контролю артеріального тиску

Дослідження «Дії з контролю серцево-судинного ризику при діабеті – контроль артеріального тиску» (ACCORD BP) демонструє найсильнішу пряму оцінку переваг та ризиків інтенсивного контролю артеріального тиску серед людей з цукровим діабетом 2 типу (28). У дослідженні ACCORD BP інтенсивний контроль артеріального тиску (цільовий систолічний артеріальний тиск <120 мм рт. ст.) у порівнянні зі стандартним контролем артеріального тиску (цільовий систолічний АТ <140 мм рт. ст.) не знижував загальний ризик атеросклеротичних серцево-судинних подій, але знижував ризик інсульту разом зі зростанням частоти побічних ефектів (таблиця 10.1.). Результати дослідження ACCORD BP свідчать про те, що більш інтенсивний контроль АТ зі зниженням рівня цільових показників нижче, ніж <140/90 мм рт. ст. навряд чи знизить серцево-судинний ризик у більшості людей

з діабетом 2 типу, але такий контроль може бути потенційно корисним для пацієнтів з очікуваними значними перевагами від даного методу (за умови надання інформації про збільшення об'єму лікування, зростання частоти побічних ефектів і витрат, як описано нижче).

Додаткові дослідження, такі як інтервенційне дослідження систолічного артеріального тиску (SPRINT) та дослідження оптимального лікування гіпертензії (HOT) також вивчали вплив інтенсивного та стандартного контролю (таблиця 10.1), хоча актуальність отриманих результатів для пацієнтів з діабетом невисока. У дослідженні «Дії при цукровому діабеті та судинних захворюваннях: контрольована оцінка «Preterax» та «Diamicron MR» – артеріальний тиск» (ADVANCE BP) цільові значення АТ окремо не досліджувались (29); досягнутий артеріальний тиск у інтервенційній групі був вищим, ніж у групі інтенсивного контролю АТ ACCORD BP і був аналогічним цільовому тиску <math><140/90</math> мм рт. ст. Слід зазначити, що у дослідженнях ACCORD BP та SPRINT «офісний» АТ вимірювався за допомогою автоматизованого пристрою, результати вимірювань якого зазвичай є нижчими від типового «офісного» тиску приблизно на 5-10 мм рт. ст. (30); внаслідок цього можна припустити, що імплементація протоколів ACCORD BP чи SPRINT в амбулаторних умовах може потребувати встановлення цільового АТ на вищому, ніж <math><120</math> мм рт. ст. рівні, наприклад, <math><130</math> мм рт. ст.

Ряд проспективних досліджень спробували пояснити очевидну розбіжність результатів ACCORD BP і SPRINT. Деякі дослідники стверджують, що розбіжність у результатах не пов'язана з відмінностями між учасниками з чи без діабету, а скоріше спричинена відмінностями в дизайні дослідження чи інших характеристиках (31-33). Інші вважають, що розбіжність результатів найкраще пояснюється відсутністю переваг інтенсивного контролю артеріального тиску з позиції серцево-судинної смертності в дослідженні ACCORD BP, що може бути пов'язано, наприклад, з різницею у механізмі

розвитку серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті 2 типу (34).

#### *Метааналізи досліджень*

Для уточнення оптимальних цільових показників артеріального тиску у хворих на цукровий діабет метааналізи стратифікували клінічні дослідження за середнім базовим артеріальним тиском чи середнім артеріальним тиском, отриманим в інтервенційних групах (або групах інтенсивного контролю). Виходячи з даних цих аналізів, гіпотензивне лікування є корисним, якщо базовий середній рівень артеріального тиску становить  $\geq 140/90$  мм рт.ст., або коли середній артеріальний тиск, досягнутий в групах інтенсивного контролю, становить  $\geq 130/80$  мм рт.ст (17, 21, 22, 24-26). Серед досліджень з нижчим рівнем базового чи досягнутого артеріального тиску гіпотензивне лікування знижувало ризик розвитку інсульту, ретинопатії та альбумінурії, однак вплив на інші наслідки ASCVD та серцеву недостатність не був достовірним. У сукупності ці метааналізи демонструють, що корисним є лікування пацієнтів з базовим АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. зі встановленням цільового рівня <math><140/90</math> мм рт. ст., в той час як застосування методів більш інтенсивного контролю артеріального тиску може призвести до отримання додаткових (хоч і не надійних) переваг.

#### *Індивідуалізація мети лікування*

Пацієнти та клініцисти повинні брати участь у спільному процесі прийняття рішень щодо визначення індивідуальних цільових показників артеріального тиску (17). Цей підхід визнає, що переваги та ризики цільових показників артеріального тиску при інтенсивному контролі є невизначеними і можуть змінюватися в залежності від бажання пацієнта, а також мають узгоджуватись з орієнтованим на пацієнта підходом, враховувати пріоритети пацієнта та думку лікаря (35). Вторинний аналіз досліджень ACCORD BP і SPRINT дозволяє припустити, що клінічні фактори можуть допомогти у визначенні пацієнтів, яким підхід інтенсивного контролю



Таблиця 10.1. Рандомізовані контрольовані дослідження інтенсивних та стандартних методів лікування гіпертензії

Клінічне дослідження	Вибірка	Інтенсивний	Стандартний	Висновки
ACCORD BP (28)	4 733 учасників з ЦД2 віком 40-79 років з попередніми доказами наявності ССЗ чи множинними серцево-судинними ризиками	Цільовий систолічний АТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (в середньому) систолічний/діастолічний: 119,3/64,4 мм рт. ст.	Цільовий систолічний АТ: 130-140 мм рт. ст. Досягнутий (в середньому) систолічний/діастолічний: 133,5/70,5 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність переваг в первинній кінцевій точці: комбінація не-фатального ІМ, не-фатального інсульту та смерті внаслідок ССЗ</li> <li>В групі інтенсивного контролю ризик інсульту зменшився на 41 %; не був постійний протягом подальшого спостереження після періоду активного лікування</li> <li>Побічні ефекти, особливо підвищення сироваткового рівня креатиніну та електролітні порушення частіше спостерігались в групі інтенсивного контролю</li> </ul>
ADVANCE BP (29)	11 140 учасників з ЦД2 віком старше 55 років з попередніми доказами наявності ССЗ чи множинними серцево-судинними ризиками	Інтервенційна група: фіксована доза комбінації периндоприлу та індапаміду у вигляді таблеток Досягнутий (в середньому) систолічний/діастолічний тиск: 136/73 мм рт. ст.	Контрольна група: плацебо Досягнутий (в середньому) систолічний/діастолічний тиск: 141,6/75,2 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> <li>В інтервенційній групі (первинна складова кінцева точка) – зменшення ризику значних макрота мікросудинних подій (9 %), смерті з будь-якої причини (14 %) та смерті від ССЗ (18 %).</li> <li>6-річне спостереження виявило, що ризик смерті в інтервенційній групі був ослабленим, однак суттєвим (174)</li> </ul>
HOT (173)	18 790 учасників, включаючи 1501 учасника з діабетом	Цільовий діастолічний АТ: ≤80 мм рт. ст.	Цільовий діастолічний АТ: ≤90 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Загалом у дослідженні не було виявлено серцево-судинних переваг використання інтенсивного контролю</li> <li>У субгрупі учасників з діабетом використання інтенсивного контролю діастолічного АТ було пов'язане зі значним зменшенням (51%) ризику серцево-судинних подій</li> </ul>
SPRINT (39)	9 361 учасник без діабету	Систолічний АТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (в середньому): 121,4 мм рт. ст.	Систолічний АТ: <140 мм рт. ст. Досягнутий (в середньому): 136,2 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтенсивний контроль систолічного АТ (на рівні первинних складових результатів) знизив ризик ІМ, ГКС, інсульту, СН і смерті від ССЗ на 25 %</li> <li>Інтенсивний контроль зменшив ризик смерті на 27 %</li> <li>Лікування за схемою інтенсивного контролю підвищувало ризик розвитку електролітних порушень та ГПН</li> </ul>

**Примітки:** АТ – артеріальний тиск; ГПН – гостре пошкодження нирок; ССЗ – серцево-судинні захворювання; СН – серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ЦД2 – цукровий діабет 2 типу. Дані з цієї таблиці також можна знайти в позиційній заяві ADA «Діабет та гіпертензія» (17).

тиску принесе більше користі та призведе до меншої кількості побічних ефектів (36).

В дослідженні SPRINT та в попередніх клінічних випробуваннях, проведених при більш високих базових рівнях артеріального тиску абсолютна користь від зниження артеріального тиску корелює з абсолютним базовим серцево-судинним ризиком (11, 37). Екстраполяція цих досліджень свідчить про те, що пацієнти з діабетом також можуть мати більше переваг від інтенсивного контролю артеріального тиску якщо вони мають високий абсолютний серцево-судинний ризик. Тому, можливо, у пацієнтів з діабетом та іншими клінічно встановленими серцево-судинними захворюваннями (особливо інсультом, частота якого значно знизилась у дослідженні ACCORD BP) або 10-річним ризиком ASCVD  $\geq 15\%$  доцільно визначити цільовий артеріальний тиск як  $<130/80$  мм рт. ст., якщо цього рівня можна досягнути безпечно. Такий підхід узгоджується з рекомендаціями Американського кардіологічного коледжу та Американської кардіологічної асоціації, які пропонують вважати цільовим тиск  $<130/80$  мм рт. ст. незалежно від наявності чи відсутності діабету (38).

Також слід враховувати потенційні негативні ефекти гіпотензивної терапії (наприклад, гіпотензію, синкопе, втрати свідомості, гостре пошкодження нирок та електролітні порушення) (28, 39-41). Пацієнти старшого віку, а також пацієнти з хронічною хворобою нирок або квалістю мають вищий ризик розвитку побічних ефектів під час інтенсивного контролю артеріального тиску (41). Крім того, високий ризик розвитку побічних ефектів може бути у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією, важкими коморбідними станами, функціональними обмеженнями або поліфармацією, тому у лікуванні деяких пацієнтів з метою підвищення якості життя можливі більш високі цільові значення артеріального тиску. У пацієнтів з низьким абсолютним серцево-судинним ризиком (10-річний ризик ASCVD  $<15\%$ ), появою побічних ефектів інтенсивного контролю артеріального тиску в анамнезі чи високим ризиком їх розвитку, цільові значення артеріального

тиску мають бути вищими. У таких пацієнтів рекомендований цільовий артеріальний тиск (за можливості його безпечного досягнення) становить  $<140/90$  мм рт. ст.

### *Вагітність та гіпотензивні препарати*

Оскільки рандомізовані контрольовані дослідження гіпотензивної терапії у вагітних з діабетом відсутні, то рекомендації щодо лікування гіпертензії у вагітних з діабетом повинні бути подібними до рекомендацій для всіх вагітних. Згідно рекомендацій Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) жінки з легкою та помірною гестаційною гіпертензією (сistolічний артеріальний тиск  $>160$  мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск  $>110$  мм рт. ст.) не потребують лікування гіпотензивними препаратами, оскільки від такої терапії не було виявлено жодної користі, що вочевидь переважає потенційні ризики лікування (42). Кокранівський систематичний огляд (2014) гіпотензивної терапії легкої та помірно хронічної гіпертензії, що включав 49 досліджень та понад 4700 жінок не виявив жодних переконливих доказів за чи проти корекції артеріального тиску з метою зменшення ризику прееклампсії у матері або таких явищ як передчасні пологи, малий гестаційний вік або смерть плода (43). Для вагітних жінок з потребою в гіпотензивній терапії з метою оптимізації здоров'я матері без ризику ураження плоду запропоновано цільовий рівень систолічного артеріального тиску  $120-160$  мм рт. ст. і діастолічного артеріального тиску –  $80-105$  мм рт. ст. Нижчі цільові рівні (сistolічний артеріальний тиск  $110-119$  мм рт.ст. і діастолічний артеріальний тиск  $65-79$  мм рт. ст.) можуть сприяти тривалому покращенню здоров'я матері; однак вони можуть бути пов'язані з порушенням росту плода. Цільові рівні артеріального тиску у вагітних жінок з гіпертензією та ознаками ураження органів-мішеней внаслідок серцево-судинних та/або ниркових захворювань можуть бути нижчими задля уникнення цих станів під час вагітності.

Під час вагітності протипоказане лікування інгібіторами АПФ, блокаторами

рецепторів ангіотензину (БРА) та спіронолактоном, оскільки ці препарати можуть негативно впливати на плід. Ефективні та безпечні під час вагітності гіпотензивні препарати включають метилдопу, лабеталол і ніфедипін тривалої дії, в той час як гідралазін може застосовуватись для невідкладного лікування гестаційної гіпертензії чи важкої прееклампсії (42). Для контролю артеріального тиску під час вагітності не рекомендується застосовувати діуретики, однак за необхідності їх можна використовувати на пізніх термінах вагітності для корекції об'єму циркулюючої крові (42, 44). ACOG також рекомендує проводити післяпологовий контроль артеріального тиску протягом 72 год у лікарні і 7-10 днів після пологів пацієнткам з гестаційною гіпертензією, простою прееклампсією та прееклампсією на фоні первинної гіпертензії. Також таким жінкам рекомендоване довгострокове спостереження, оскільки протягом життя вони мають підвищений серцево-судинний ризик (45). Для отримання додаткової інформації див. розділ 14 «Менеджмент діабету під час вагітності».

## Стратегії лікування

### Зміна способу життя

#### Рекомендації

7. У пацієнтів з артеріальним тиском  $>120/80$  мм рт. ст. зміна способу життя полягає в зменшенні ваги за наявності надлишкової маси тіла чи ожиріння, дотриманні дієти для зупинки гіпертензії (DASH-дієта), що включає зменшення споживання натрію і збільшення споживання калію, корекції споживання алкоголю і збільшенні фізичної активності. **В**

Зміна способу життя є важливою складовою лікування гіпертензії, оскільки вона знижує рівень артеріального тиску, підвищує ефективність деяких гіпотензивних препаратів, сприяє іншим аспектам метаболічного та судинного здоров'я і загалом призводить

до зменшення кількості побічних ефектів. Корекція способу життя полягає у зменшенні надмірної маси тіла шляхом зменшення добової кількості калорій, обмеженні споживання натрію ( $<2300$  мг/добу), збільшенні споживання фруктів і овочів (8-10 порцій на день) і нежирних молочних продуктів (2-3 порції на день), уникненні надмірного споживання алкоголю (не більше 2 стандартних порцій на день для чоловіків і не більше 1 стандартної порції на день у жінок) (46) і збільшенні рівня фізичної активності (47).

Ці корективи способу життя є прийнятними для осіб з діабетом і незначно підвищеним рівнем артеріального тиску (систоличний  $>120$  мм рт. ст. або діастолічний  $>80$  мм рт. ст.) і мають бути розпочаті одночасно із фармакологічною терапією та одразу після діагностування гіпертензії (рис. 10.1.) (47). План корекції способу життя має бути розроблений у співпраці з пацієнтом і позиціонуватися як частина менеджменту діабету.

## Медикаментозне лікування

#### Рекомендації

8. Пацієнтам з підтвердженим «офісним» артеріальним тиском  $\geq 140/90$  мм рт.ст. для досягнення цільового рівня АТ слід, на додаток до корекції способу життя, негайно розпочати і своєчасно коригувати медикаментозну терапію. **А**
9. Пацієнтам з підтвердженим «офісним» артеріальним тиском  $\geq 160/100$  мм рт. ст. слід, на додаток до корекції способу життя, негайно розпочати і своєчасно коригувати медикаментозну терапію із використанням двох препаратів, що продемонстрували ефективність у зниженні ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом, або їх комбінації. **А**
10. Лікування гіпертензії має включати класи лікарських засобів, що продемонстрували ефективність у зменшенні ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом (інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, тiazидні діуретики чи

дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів). **А**

11. Для досягнення цільових рівнів артеріального тиску, як правило, потрібна терапія із застосуванням декількох лікарських засобів. Однак не слід застосовувати комбінації інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину, а також комбінації інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину з прямими інгібіторами реніну. **А**
12. Інгібітори АПФ чи блокатори рецепторів ангіотензину в максимальній переносимій дозі, призначеній для лікування артеріального тиску, є рекомендованим методом лікування першої лінії при гіпертензії у пацієнтів з діабетом та співвідношенням альбумін/креатинін сечі  $\geq 300$  мг/г креатиніну **А** або 30-299 мг/г креатиніну. **В** Якщо існує непереносимість певного класу препаратів, то його слід замінити на альтернативний. **В**
13. У пацієнтів, які отримують інгібітор АПФ, блокатор ангіотензинових рецепторів чи діуретик слід як мінімум щорічно контролювати співвідношення креатинін сироватки/швидкість клубочкової фільтрації та рівень сироваткового калію. **В**

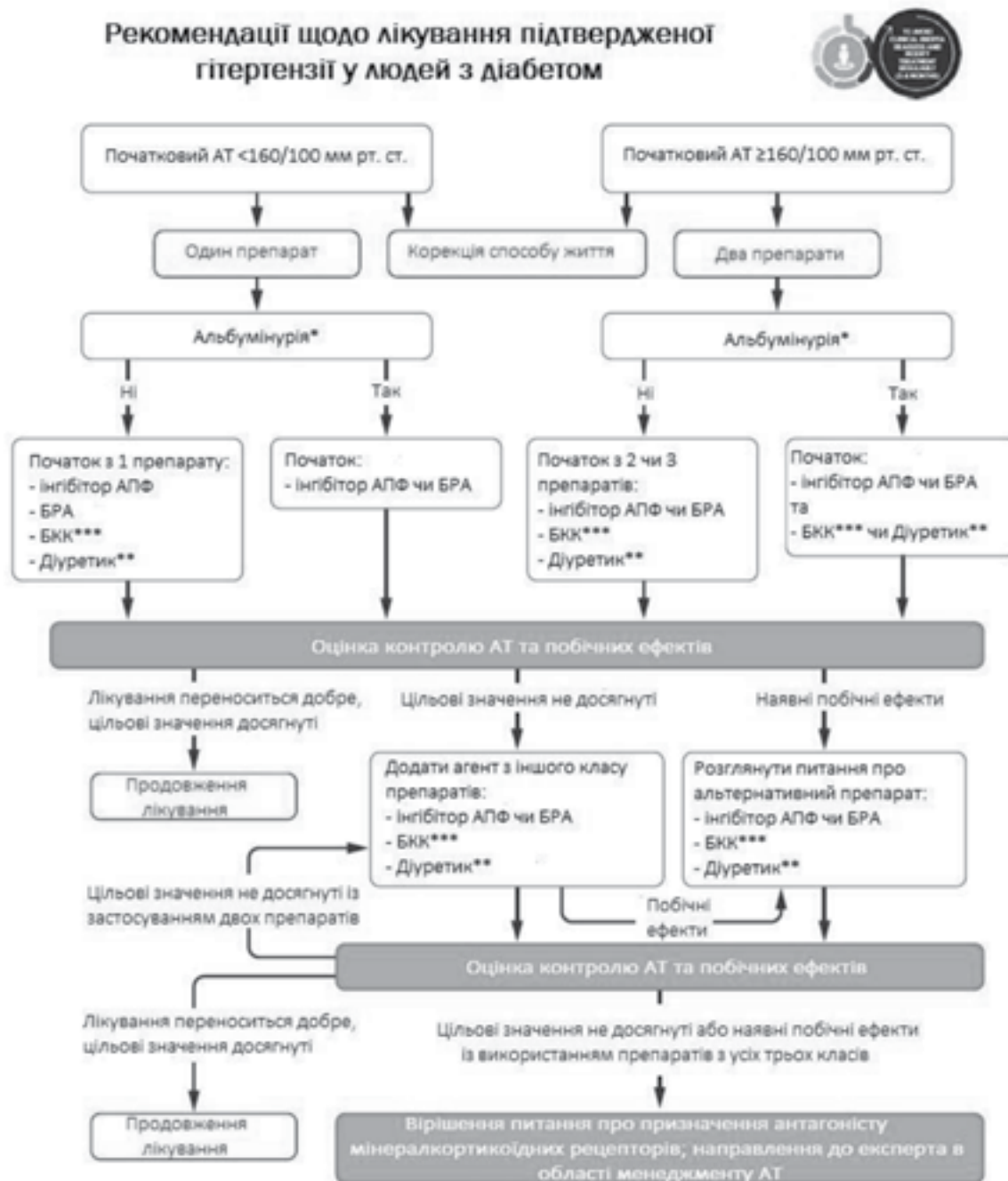
**Початкова кількість гіпотензивних препаратів.** Початкове лікування пацієнтів з діабетом залежить від тяжкості гіпертензії (рис. 10.1.). Лікування пацієнтів з артеріальним тиском між 140/90 мм рт. ст. та 159/99 мм рт. ст. може починатися з одного препарату. У зв'язку із більшою ефективністю у досягненні адекватного контролю артеріального тиску, пацієнтам з АТ  $\geq 160/100$  мм рт. ст. рекомендується початкове лікування двома гіпотензивними препаратами (48-50). У деяких пацієнтів прихильність до лікування може покращити застосування комбінованих форм гіпотензивних препаратів.

**Класи гіпотензивних препаратів.** Початкове лікування гіпертензії має включати будь-який з класів лікарських засобів, що продемонстрували ефективність у зменшенні частоти серцево-судинних подій у пацієнтів

з діабетом: інгібітори АПФ (52, 53), БРА (52, 53), тiazидні діуретики (54) чи дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (55). У пацієнтів з альбумінурією (співвідношення альбумін-креатинін сечі  $\geq 30$  мг/г) для зменшення ризику розвитку прогресуючої хвороби нирок початкове лікування має включати інгібітор АПФ чи БРА (17) (рис. 10.1.). За відсутності альбумінурії ризик прогресуючої хвороби нирок є низьким, а кардіопротективна функція інгібіторів АПФ та БРА не є вищою, ніж у тiazидних діуретиків або дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (56). Для лікування гіпертензії у випадку попереднього ІМ, активної стенокардії чи серцевої недостатності можна застосовувати  $\beta$ -блокатори, однак ефективності у зниженні смертності за відсутності цих станів виявлено не було (23, 57).

**Багатокомпонентна медикаментозна терапія.** Для досягнення цільових рівнів артеріального тиску часто необхідна багатокомпонентна медикаментозна терапія (рис. 10.1.), особливо за наявності діабетичного ураження нирок. Однак застосовувати комбінацію інгібіторів АПФ і БРА, так само як і комбінацію інгібіторів АПФ чи БРА та прямих інгібіторів реніну, не рекомендується в зв'язку із відсутністю додаткових переваг щодо розвитку ASCVD та підвищеною частотою розвитку побічних ефектів, таких як гіперкаліємія, синкопальні стани та гостре пошкодження нирок (ГПН) (58-60). Корекцію дозування та/або включення до схеми лікування додаткових препаратів слід проводити своєчасно для уникнення розвитку клінічної інерції у досягненні цільових рівнів артеріального тиску.

**Дозування перед сном.** Зростаюча кількість даних свідчить, що існує зв'язок між відсутністю нічного падіння артеріального тиску і частотою виникнення ASCVD. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив незначну користь для контролю артеріального тиску від вечірнього прийому гіпотензивних препаратів відносно ранкового, але не містив даних про клінічні ефекти (61).



**Рис. 10.1.** Рекомендації щодо лікування підтвердженої гіпертензії у людей з діабетом

**Примітки:** \*Інгібітор АПФ (іАПФ) чи блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) пропонуються для лікування гіпертензії у пацієнтів із співвідношенням альбумін-креатинін сечі 30-299 мг/г креатиніну і рекомендуються для лікування пацієнтів із співвідношенням альбумін-креатинін сечі  $\geq 300$  мг/г креатиніну. \*\*Тіазидні діуретики; краще надавати перевагу препаратам тривалої дії, що показані для зниження ризику серцево-судинних подій, таким як хлорталідон та індапамід. \*\*\*Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК). АТ, артеріальний тиск. Адаптовано з de Voer та ін. (17).

У двох аналізах підгруп наступного рандомізованого контрольованого дослідження прийом принаймні одного гіпотензивного препарату перед сном значно зменшував частоту серцево-судинних подій, однак ці

результати базувались на невеликій кількості подій (62).

**Гіперкаліємія та гостре пошкодження нирок.** Лікування інгібіторами АПФ чи БРА

може спричинити ГПН та гіперкаліємію, тоді як застосування діуретиків може викликати ГПН та, водночас, гіпо- чи гіперкаліємію (залежно від механізму дії) (63, 64). Виявлення та лікування цих побічних ефектів є важливим, оскільки ГПН та гіперкаліємія збільшують ризик серцево-судинних подій та смерті (65). Таким чином, під час лікування інгібіторами АПФ, БРА чи діуретиками, особливо у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації та підвищеним ризиком гіперкаліємії та ГПН слід контролювати рівень сироваткового креатиніну і калію (63, 64, 66).

### Резистентна гіпертензія

#### Рекомендації

14. При лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою, у яких після застосування трьох класів гіпотензивних препаратів (включно з діуретиками) не вдається досягти цільових рівнів артеріального тиску слід розглянути питання про призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. **В**

Резистентна гіпертензія визначається як підвищення артеріального тиску  $\geq 140/90$  мм рт. ст. незважаючи на застосування стратегії лікування, що включає належну корекцію способу життя і застосування адекватних доз діуретика та двох інших гіпотензивних препаратів, що належать до різних класів. Диференційну діагностику резистентної гіпертензії слід проводити з рядом інших станів, таких як недотримання лікування, гіпертензія «білого халату» та вторинна гіпертензія. Загалом слід визначати та розглядати можливі перешкоди для адекватного дотримання схеми лікування (наприклад, вартість препаратів та побічні ефекти) (рис. 10.1.). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів є ефективними у лікуванні резистентної гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при додаванні їх до існуючої схеми лікування, яка включає інгібітори АПФ чи

БРА, тiazидні діуретики та дигідропіридинні блокатори кальцієвих каналів (67). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також зменшують рівень альбумінурії та мають додаткові переваги для серцево-судинної системи (68-71). Проте додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів до схеми лікування, що включає інгібітор АПФ чи БРА може спричинити підвищення ризику розвитку гіперкаліємії, що підкреслює важливість регулярного моніторингу рівнів сироваткового креатиніну та калію у таких пацієнтів, а також необхідність довгострокових досліджень результатів лікування для кращої оцінки ролі антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у контролі артеріального тиску.

## МЕНЕДЖМЕНТ РІВНЯ ЛІПІДІВ

### Корекція способу життя

#### Рекомендації

15. Для покращення ліпідного профілю і зниження ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань пацієнтам з діабетом слід рекомендувати зміну способу життя з акцентом на зниженні ваги (якщо це необхідно); застосування середземноморської чи DASH-дієти; зменшення споживання насичених і транс-жирів; збільшення у раціоні кількості n-3 жирних кислот, волокон і рослинних станолів/стеролів; підвищення рівня фізичної активності. **А**
16. Слід інтенсифікувати спосіб життя та оптимізувати глікемічний контроль у пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів ( $\geq 150$  мг/дл [1,7 ммоль/л]) та/або низьким рівнем холестерину ЛПВЩ ( $< 40$  мг/дл [1,0 ммоль/л] для чоловіків,  $< 50$  мг/дл [1,3 ммоль/л] для жінок). **С**

Корекція способу життя, що включає зниження маси тіла (72), підвищення фізичної активності та дієтичне харчування дозволяє деяким пацієнтам зменшити кількість факторів ризику розвитку ASCVD. Харчу-

вання має бути розроблене згідно віку кожного пацієнта, типу діабету, фармакологічного лікування, рівня ліпідів та з урахуванням супутніх медичних станів.

Рекомендації мають зосереджуватись на дотриманні середземноморської (73) чи DASH-дієти, зниженні споживання насичених і транс-жирів та збільшенні в раціоні кількості рослинних станолів/стеролів, n-3 жирних кислот і волокон (наприклад, вживання вівса, бобових і цитрусових) (74). Контроль за рівнем глікемії також може бути корисним для зміни рівня ліпідів у плазмі, особливо у пацієнтів з дуже високим рівнем тригліцеридів і низькою якістю глікемічного контролю. Для отримання додаткової інформації про харчування див. розділ 5 «Менеджмент способу життя».

### Продовження лікування та моніторинг рівня ліпідів

#### Рекомендації

17. Дорослим, які не приймають статини чи іншу ліпідознижувальну терапію, доцільно аналізувати стан ліпідного профілю під час встановлення діагнозу діабету, при первинному медичному обстеженні і кожні наступні 5 років (у віці до 40 років) або частіше (за необхідності). **Е**
18. Слід аналізувати стан ліпідного профілю під час початку лікування статинами чи іншими ліпідознижувальними препаратами, через 4-12 тижнів після початку лікування або зміни дози та, в подальшому, щорічно; така тактика може допомогти у контролі реакції на терапію та є інформативною щодо дотримання лікування. **Е**

У дорослих з діабетом доцільно проводити дослідження ліпідного профілю (загальний рівень холестерину, рівень холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ та тригліцеридів) під час встановлення діагнозу, первинного медичного обстеження та принаймні кожні наступні п'ять років (у пацієнтів до 40 років). У молодших пацієнтів з більшою тривалістю захворювання (наприклад, у тих, які страждають на цукровий діабет 1 типу) можуть

бути виправданими більш часті дослідження ліпідного профілю. Також дослідження ліпідної панелі слід проводити безпосередньо перед початком терапії статинами. Рівень холестерину ЛПНЩ слід оцінювати через 4-12 тижнів після початку прийому статинів, після будь-якої зміни дози та в індивідуальному порядку (наприклад, для контролю дотримання та ефективності лікування). Якщо рівень холестерину ЛПНЩ не знижується незважаючи на дотримання лікування, то рекомендується проводити клінічну переоцінку для визначення необхідності та частоти аналізу ліпідного профілю. Виражені коливання рівня холестерину ЛПНЩ у відповідь на лікування статинами, що спостерігається у окремих пацієнтів, є недостатньо вивченими (75). При виникненні побічних ефектів лікарю слід визначити адекватну дозу чи альтернативний препарат з групи статинів, який добре переноситься пацієнтом. Існують докази користі навіть від надзвичайно низьких доз статинів (76).

### Лікування статинами

#### Рекомендації

19. У пацієнтів різного віку з діабетом і атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями чи 10-річним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань >20 % до рекомендацій щодо корекції способу життя слід додавати високоінтенсивне лікування статинами. **А**
20. У пацієнтів з цукровим діабетом та наявністю додаткових факторів ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань віком <40 років на додаток до корекції способу життя лікар має розглянути питання про початок лікування статинами середнього ступеню інтенсивності. **С**
21. У хворих на цукровий діабет віком 40-75 років **А** і >75 років **В** без наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань на додаток до корекції способу життя слід застосовувати терапію статинами середнього ступеню інтенсивності.

22. У хворих з цукровим діабетом та наявністю численних факторів ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань доцільно розглянути можливість застосування високоінтенсивного лікування статинами. **С**
23. При лікуванні пацієнтів, у яких має місце погана переносимість статинів наміченої інтенсивності, слід застосовувати максимально допустиму дозу статинів. **Е**
24. Якщо рівень холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з діабетом і атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями при використанні максимальної переносимої дози статинів становить  $\geq 70$  мг/дл, то слід розглянути можливість застосування додаткової терапії для зниження рівня ЛПНЩ (наприклад, езетимібу чи інгібітора PCSK9). **А** Езетиміб є кращим варіантом через його нижчу вартість.
25. Лікування статинами протипоказане під час вагітності. **В**

#### *Початок лікування статинами на основі оцінки ризику*

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищену ймовірність порушення ліпідного обміну, що сприяє підвищенню у них ризику розвитку ASCVD. Множинні клінічні дослідження продемонстрували позитивний вплив лікування статинами на наслідки ASCVD у осіб з ІХС та без неї (77, 78). Аналіз підгруп пацієнтів з цукровим діабетом у великих дослідженнях (79-83) та досліджень пацієнтів з діабетом (84, 85) продемонстрував значний вплив на первинну та вторинну профілактику ASCVD-подій та смерті від ІХС. Мета-аналізи, що включали дані понад 18000 пацієнтів з цукровим діабетом з 14 рандомізованих досліджень статинової терапії (середня тривалість спостереження 4,3 роки) демонструють пропорційне зменшення смертності з будь-якої причини на 9% та смертності внаслідок судинних захворювань на 13% на кожен ммоль/л зниження рівня холестерину ЛПНЩ (86).

Відповідно, статини є препаратами вибору для зниження рівня холестерину

ЛПНЩ та кардіопротекції. У таблиці 10.2. наведено рекомендовані стратегії зниження рівня ліпідів, а в таблиці 10.3. показано два види інтенсивності дозування статинів, що рекомендовані для використання в клінічній практиці: висока інтенсивність терапії статинами дозволяє досягти зниження рівня холестерину ЛПНЩ приблизно на 50 %, а терапія середнього ступеню інтенсивності – приблизно на 30-50 %. Зазвичай не рекомендується призначати пацієнтам з діабетом лікування низькими дозами статинів, однак іноді це єдина доза статинів, яку пацієнт може задовільно переносити. При лікуванні пацієнтів, у яких має місце погана переносимість статинів наміченої інтенсивності слід застосовувати максимально допустиму дозу статинів.

Як і у осіб без цукрового діабету, найбільш виражене абсолютне зниження результатів ASCVD (смерть від ІХС та нефатальний ІМ) спостерігається у людей з високим базовим ризиком ASCVD (наявність ASCVD та/або дуже високий рівень холестерину ЛПНЩ), однак переконливими є і загальні переваги статинової терапії у пацієнтів з діабетом при помірному чи навіть низькому ризику ASCVD (87, 88). Відносна користь ліпідознижувальної терапії була однаковою для більшості підгруп, яким проводилось тестування (78, 86), включаючи підгрупи з відмінностями у віці та інших факторах ризику.

#### *Первинна профілактика (пацієнти без ASCVD)*

Для первинної профілактики у пацієнтів віком 40 років і старше рекомендується застосовувати терапію статинами у середніх дозах (80, 87, 88), хоча на індивідуальній основі в контексті додаткових факторів ризику ASCVD також можна розглядати високоінтенсивну терапію. Доказова база є сильною для пацієнтів з цукровим діабетом у віці 40-75 років, оскільки дана вікова група добре представлена в дослідженнях, що демонструють користь статинів. Оскільки у пацієнтів з цукровим діабетом, як зазначалось вище, посилюється ризик ASCVD-подій, то у пацієнтів з діабетом та іншими численними



факторами коронарного ризику він також є підвищеним та еквівалентним до такого у пацієнтів з ASCVD. Таким чином, останні настанови рекомендують призначення високоінтенсивної терапії статинами пацієнтам з діабетом та численними факторами ризику розвитку ASCVD (12, 89). Крім того, така ж високоінтенсивна терапія, як і для пацієнтів з документально підтвердженим ASCVD рекомендована для пацієнтів з цукровим діабетом, ризик ASCVD у яких становить >20 %. (12)

Для пацієнтів віком понад 75 років доказові дані є слабшими; в дослідження первинної профілактики ASCVD було включено відносно мало літніх осіб, хворих на діабет. Тим не менш, неоднорідність за віком у дослідженнях, що включали учасників похилого віку, не впливала на відносну користь від ліпідознижувальної терапії (78, 85, 86), а оскільки пацієнти старшого віку мають більш високий ризик, то абсолютна вигода фактично є більшою (78, 90). Терапія статинами середньої інтенсивності рекомендована пацієнтам віком 75 років і старше. Проте у цій групі слід регулярно оцінювати співвідношення ризик-користь та, за необхідності,

знижувати дозу статинів. Для отримання більш детальної інформації про клінічну тактику у цієї групи пацієнтів див. розділ 12 «Люди похилого віку».

**Вік <40 років та/або цукровий діабет 1 типу.** Доказових даних з клінічних досліджень пацієнтів з діабетом 2 типу віком до 40 років чи пацієнтів з діабетом 1 типу будь-якого віку дуже мало. Для отримання інформації про педіатричні рекомендації див. розділ 13 «Діти та підлітки». У дослідженні кардіопротекції (нижня вікова межа 40 років) підгрупа з приблизно 600 пацієнтів з діабетом 1 типу у порівнянні з пацієнтами з діабетом 2 типу мала пропорційно схоже, хоч і статистично незначуще зменшення серцево-судинного ризику (80). Незважаючи на те, що ці дані не є остаточними, при впровадженні терапії статинами у пацієнтів з діабетом 1 чи 2 типу слід розглядати аналогічні підходи до лікування, особливо за наявності інших факторів серцево-судинного ризику. Пацієнти віком до 40 років мають менший ризик розвитку серцево-судинних подій впродовж 10 років; однак ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ІМ,

**Таблиця 10.2.** Рекомендації щодо лікування статинами та комбінованої терапії у дорослих з цукровим діабетом

Вік	Наявність ASCVD або 10-річний ризик розвитку ASCVD >20 %	Рекомендована інтенсивність лікування статинами <sup>^</sup> або комбінована терапія*
<40 років	Ні Так	Відсутня+ Висока • У пацієнтів з ASCVD за відсутності зниження рівня холестерину ЛПНЩ ≤70 мг/дл незважаючи на застосування максимально допустимої дози статинів слід розглянути можливість застосування додаткових препаратів для зниження рівня ЛПНЩ (наприклад, езетимібу чи інгібітора PCSK9)#
≥40 років	Ні Так	Середня± Висока • У пацієнтів з ASCVD за відсутності зниження рівня холестерину ЛПНЩ ≤70 мг/дл незважаючи на застосування максимально допустимої дози статинів слід розглянути можливість застосування додаткових препаратів для зниження рівня ЛПНЩ (наприклад, езетимібу чи інгібітора PCSK9)

**Примітки:** ASCVD – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтілізін-кексинового типу 9.  
\*На додаток до корекції способу життя. <sup>^</sup>У пацієнтів, які не переносять призначену інтенсивність терапії статинами слід застосовувати максимально допустиму дозу статину. <sup>+</sup>На основі оцінки співвідношення користь-ризик і наявності факторів ризику розвитку ASCVD можна розглядати питання про призначення терапії статинами середньої інтенсивності. Фактори ризику ASCVD включають підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ≥100 мг/дл (2,6 ммоль/л), високий артеріальний тиск, паління, хронічну хворобу нирок, альбумінурію та сімейний анамнез ранньої ASCVD. <sup>±</sup>На основі оцінки співвідношення користь-ризик і наявності факторів ризику розвитку ASCVD можна розглядати питання про призначення терапії статинами високо інтенсивної терапії статинами. <sup>#</sup>Даних про лікування дорослих віком <40 років з переважанням ASCVD з використанням відмінних від статинів препаратів для зниження рівня холестерину ЛПНЩ в клінічних дослідженнях дуже мало. Перед початком комбінованої ліпід-знижувальної терапії слід розглянути її потенціал щодо подальшого зменшення ризику розвитку ASCVD, специфічні для лікарських засобів побічні ефекти та користь для пацієнта.

інсульту чи смерті від серцево-судинних захворювань упродовж життя у них є високим. При лікуванні хворих віком до 40 років та/або з наявністю цукрового діабету 1 типу й інших факторів ризику ASCVD ми рекомендуємо пацієнту та лікарю обговорити можливі переваги і ризики та розглянути можливість початку терапії статинами середньої інтенсивності. Для отримання додаткової інформації просимо вас звернутись до «Цукровий діабет 1 типу і серцево-судинні захворювання: наукова заява Американської асоціації серця та Американської діабетологічної асоціації (91).

#### *Вторинна профілактика (пацієнти з ASCVD)*

Оскільки ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ASCVD є високим, то для їх лікування показана інтенсивна терапія; її користь відносно серцево-судинного ризику була продемонстрована у кількох великих рандомізованих дослідженнях (86, 90, 92, 93). Високоінтенсивна терапія статинами рекомендується всім хворим на цукровий діабет і ASCVD. Дана рекомендація базується на дослідницькій співпраці щодо холестеринової терапії, що включає 26 досліджень статинів, з яких у 5 порівнювались тактика високоінтенсивного лікування та лікування статинами середньої інтенсивності. Сумарно в них було виявлено зниження ризику розвитку нефатальних серцево-судинних подій при застосуванні високоінтенсивної терапії у хворих на цукровий діабет і без нього (78, 82, 92).

Протягом останніх кількох років було проведено кілька великих рандомізованих досліджень, в яких визначались переваги додавання до терапії статинами не-статинних препаратів, включаючи ті, в яких оцінювалось подальше зниження рівня холестерину ЛПНЩ із застосуванням езетимібу (90, 94) та пропротейнової конвертази субтілізін-кексинового типу 9 (PCSK9) (93). Кожне дослідження виявило значну користь у зниженні ризику ASCVD-подій, безпосередньо пов'язаних зі ступенем подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Ці великі дослідження включали значну кількість

учасників з цукровим діабетом. Пацієнтам з ASCVD, яким проводиться терапія статинами високої інтенсивності (з максимальною переносимістю) і рівень холестерину ЛПНЩ у яких становить  $\geq 70$  мг/дл, після проведення обговорення з лікарем переваг, безпеки та вартості рекомендується додавати до лікування препарат нестатинної групи (таблиця 10.2.).

### **Комбінована терапія для зниження рівня холестерину ЛПНЩ**

#### *Статини та езетиміб*

«Вдосконалення результатів: міжнародне дослідження ефективності препарату «Віторин» (IMPROVE-IT)» – рандомізоване контрольоване дослідження за участі 18144 пацієнтів, в якому порівнювалось лікування із додаванням до симвастатину езетимібу та виключно симвастатинова терапія. Учасники були старше 50 років, мали в анамнезі нещодавній гострий коронарний синдром (ГКС) і лікувалися в середньому 6 років. Загалом, додавання езетимібу призвело до відносної переваги у 6,4% і абсолютного зниження ризику виникнення негативних наслідків серцево-судинних подій на 2 %, причому величина користі була прямо пропорційна зміні рівня холестерину ЛПНЩ, що становив в середньому 70 мг/дл у групі статину та 54 мг/дл у групі комбінованої терапії (90). У пацієнтів з діабетом (27 % учасників) комбінація терапії симвастатином середньої інтенсивності (40 мг) і езетимібу (10 мг) продемонструвала значне зменшення частоти основних ускладнень серцево-судинних подій з абсолютним зниженням ризику на 5 % (40 % проти 45 % рівня загальної захворюваності впродовж 7 років) та відносне зниження ризику на 14 % (коефіцієнт ризику [HR] 0,86 [95 % ДІ 0,78-0,94]) відносно монотерапії симвастатином середньої інтенсивності (40 мг) (94).

#### *Статини та інгібітори PCSK9*

Плацебо-контрольовані дослідження, в яких оцінювалась ефективність додавання інгібіторів PCSK9 еволюкумабу і алірокумабу до

максимально переносимих доз статинів у пацієнтів з високим ризиком розвитку ASCVD продемонстрували середнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ в межах від 36 % до 59 %. Ці препарати були схвалені у якості допоміжної терапії для лікування пацієнтів з ASCVD чи сімейною гіперхолестеринемією, які отримують максимально переносиму дозу статинів, але потребують додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ (95,96).

Вплив інгібіторів PCSK9 на наслідки ASCVD вивчався в «Дослідженні впливу інгібіторів PCSK9 на тривалі наслідки ASCVD у осіб з підвищеним серцево-судинним ризиком (FOURIER)», до якого було включено 27564 пацієнтів з ASCVD та додатковими ризиками, які отримували лікування статинами у максимально переносимій дозі (дві третини учасників отримували високоінтенсивну статинову терапію), але які все ще мали рівень холестерин ЛПНЩ  $\geq 70$  мг/дл або холестерину не-ЛПВЩ  $\leq 100$  мг/дл (93). Пацієнти були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала підшкірні ін'єкції еволюкумабу (140 мг кожні 2 тижні або 420 мг щомісяця, залежно від побажань пацієнта), а інша – плацебо. Еволюкумаб знижував рівень холестерину ЛПНЩ на 59% відносно середнього рівня, з 92 до 30 мг/дл в групі лікування.

Під час 2,2-річного спостереження сумарні наслідки у вигляді смерті від ССЗ, ІМ, інсульту, госпіталізації з приводу стенокардії чи потреби у реваскуляризації спостерігався

у 11,3 % та 9,8 % пацієнтів з групи плацебо та еволюкумабу відповідно, що являє собою зменшення відносного ризику на 15 % ( $P < 0,001$ ). У кінцевій точці дослідження рівень смертності від ССЗ, частота ІМ чи інсульту зменшилась на 20 %, з 7,4 % до 5,9 % ( $P < 0,001$ ). Важливо відзначити, що подібні переваги спостерігалися в попередньо відокремленій підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом, що мала в своєму складі 11 031 пацієнтів (40 % від усіх учасників дослідження) (97).

### Корекція рівня інших фракцій ліпопротеїдів чи зміна мети лікування

#### Рекомендації

26. У пацієнтів з рівнем тригліцеридів натще  $\geq 500$  мг/дл (5,7 ммоль/л) слід проводити оцінку вторинних причин гіпертригліцеридемії і розглядати питання про медикаментозну терапію для зниження ризику розвитку панкреатиту. **С**
27. У дорослих з помірною гіпертригліцеридемією (рівень тригліцеридів 175-149 мг/дл натще) лікар має вивчати та коригувати фактори способу життя (ожиріння і метаболічний синдром), вторинні фактори (діабет, хронічні захворювання печінки чи нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз) та розглядати питання про призначення ліків, що знижують рівень тригліцеридів. **С**

**Таблиця 10.3.** Високоінтенсивна терапія статинами та терапія середньої інтенсивності\*

Високоінтенсивна терапія статинами (зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ )	Терапія статинами середньої інтенсивності (зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 30-50%)
Аторвастатин 40-80 мг Розурвастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розурвастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флювастатин XL 80 мг Пітавастатин 2-4 мг

**Примітки:** \*Дозування 1 раз на день. XL – таблетки з тривалим вивільненням.

Проблему гіпертригліцеридемії слід вирішувати з урахуванням змін у дієті та способі життя, включно з втратою ваги та утриманням від алкоголю (98). Для зниження ризику розвитку гострого панкреатиту важка гіпертригліцеридемія (рівень тригліцеридів натще  $\geq 500$  мг/дл і особливо  $> 1000$  мг/дл) може потребувати медикаментозного лікування (похідні фібринової кислоти та/або риб'ячого жиру). Крім того, якщо 10-річний ризик ASCVD становить  $\geq 7,5$  %, то доцільно розпочати статинову терапію середньої інтенсивності або підвищити її інтенсивність з помірної до високої. У пацієнтів з помірною

гіпертригліцеридемією рекомендується проводити корекцію способу життя, терапію вторинних факторів ризику та уникати прийому ліків, що можуть підвищити рівень тригліцеридів.

Низький рівень холестерину ЛПВЩ, часто пов'язаний з підвищеним рівнем тригліцеридів, є найбільш поширеною картиною дисліпідемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Проте докази користі застосування препаратів, дія яких направлена на ці ліпідні фракції, є значно менш надійними, ніж для застосування статинів (99). У великому дослідженні пацієнтів з діабетом застосування фенофібрата не знижувало загальну частоту серцево-судинних наслідків (100).

### Інша комбінована терапія

#### Рекомендації

28. Застосування комбінованої терапії (статин/фібрат) не продемонструвало покращення наслідків ASCVD, тому, як правило, вона не рекомендується. **A**
29. Не було показано, що застосування комбінованої терапії (статин/ніацин) надає більше додаткової серцево-судинної користі, ніж виключно статинотерапія; також ця комбінація може підвищити ризик інсульту та додаткових побічних ефектів, тому зазвичай не рекомендується. **A**

#### Статини та фібрати

Комбінована терапія (статин і фібрат) пов'язана з підвищеним ризиком зростання рівня трансаміназ, розвитком міозиту і рабдоміолізу. Ризик розвитку рабдоміолізу частіше описується при застосуванні високих доз статинів і нирковій недостатності і є вищим при поєднанні статинів з гемфіброзілом (у порівнянні з фенофібратом) (101).

У дослідженні ACCORD у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та високим ризиком розвитку ASCVD комбінація фенофібрата та симвастатину у порівнянні з симвастатином не знижувала частоту фатальних серцево-судинних подій, нефатального ІМ чи

нефатального інсульту. Попередній аналіз підгруп продемонстрував неоднорідність результатів лікування з можливою користю для чоловіків з рівнем тригліцеридів  $\geq 204$  мг/дл (2,3 ммоль/л) і рівнем холестерину ЛПВЩ  $\leq 34$  мг/дл (0,9 ммоль/л) (102). В даній конкретній популяції пацієнтів продовжується робота дослідження нового типу фібрата (103).

#### Статин та ніацин

У дослідженні «Вплив атеротромбозу на метаболічний синдром з низьким рівнем ЛПВЩ/високим рівнем тригліцеридів: глобальні наслідки для здоров'я (AIM-HIGH)» на групі з лікуванням статинами і пролонгованою формою ніацину та плацебо було рандомізовано понад 3 тисячі пацієнтів (близько третини з них – з діабетом) зі встановленим діагнозом ASCVD, низьким рівнем холестерину ЛПНЩ ( $< 180$  мг/дл [4,7 ммоль/л]), низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (чоловіки  $< 40$  мг/дл [1,0 ммоль/л] і жінки  $< 50$  мг/дл [1,3 ммоль/л]) і рівнем тригліцеридів 150-400 мг/дл (1,7-4,5 ммоль/л). Дослідження було припинене через відсутність ефективності під час оцінки первинних наслідків ASCVD (перша подія з переліку: смерть від ІХС, нефатальний ІМ, ішемічний інсульт, госпіталізація з приводу ГКС чи коронарної або церебральної ревазуляризації) і можливе збільшення ризику розвитку ішемічного інсульту у групі комбінованої терапії (104).

Найбільша робота «Дослідження кардіопротекції 2-корекція рівня ЛПВЩ з метою зменшення частоти судинних подій (HPS2-THRIVE)» також не продемонструвала переваг додавання ніацину до фонові терапії статинами (105). Усього було рандомізовано 25673 пацієнти з наявністю судинних захворювань; перша група отримувала 2 г ніацину з подовженим вивільненням і 40 мг ларопіранту (антагоніст DP1-рецептора простагландину D2, що, як було продемонстровано, покращує прихильність до лікування ніацином), друга група щоденно отримувала плацебо. Середній період спостереження склав 3,9 роки. Не було суттєвої різниці в частоті коронарної смерті, ІМ, інсульту чи коронарної ревазуляризації у групі з додаванням

ніацин-ларопіранту та плацебо (13,2 % проти 13,7 %; співвідношення показників 0,96;  $P=0,29$ ). Застосування ніацин-ларопіранту було пов'язане з підвищеною частотою виникнення цукрового діабету (абсолютний надлишок, 1,3 процентних пункти;  $P < 0,001$ ) і порушенням контролю цукрового діабету серед пацієнтів. Крім того, спостерігалось зростання частоти важких побічних явищ, пов'язаних із шлунково-кишковою системою, опорно-руховим апаратом, шкірою і, несподівано, інфекціями і кровотечами.

Таким чином, комбінована терапія статином і ніацином не рекомендується з огляду на відсутність покращення основних наслідків ASCVD та посилення побічних ефектів.

#### Діабет та застосування статинів

У кількох дослідженнях повідомлялось про надзвичайно підвищену частоту випадків діабету при застосуванні статинів (106, 107), що може бути обмежувальним фактором для осіб з ризиком розвитку діабету. Аналіз одного з перших досліджень показав, що хоча застосування статинів і було пов'язане з ризиком діабету, однак зниження частоти серцево-судинних подій під час терапії статинами значно перевищувало ризик появи діабету, навіть у пацієнтів з високим ризиком його розвитку (108). Підвищення абсолютного ризику також було невеликим (за 5 років спостереження цукровий діабет виник у 1,2 % учасників з групи плацебо та 1,5 % учасників з групи застосування розувастатину) (108). Метааналіз 13 рандомізованих досліджень статинів за участі 91 140 пацієнтів оцінив співвідношення шансів встановлення нового діагнозу діабету в 1,09, тому (в середньому) лікування статинами 255 пацієнтів протягом 4 років призведе до одного додаткового випадку цукрового діабету, одночасно запобігаючи появі серцево-судинних подій у 5,4 осіб серед цих 255 пацієнтів (107).

#### Препарати для зниження рівня ліпідів та когнітивні функції

Оскільки це питання було підняте, то ми наведемо декілька доказів проти даної асоціації, які детально викладені в консенсусній

заяві 2018 року Європейської групи з атеросклерозу (109). По-перше, існують три великі рандомізовані дослідження статинів та плацебо, в яких проводились специфічні когнітивні тести, і відмінностей між групами статинів і плацебо виявлено не було (110-113). Крім того, в дослідженнях з додаванням до лікування статинами езетимібу (90) чи інгібіторів PCSK9 (93, 114), в тому числі серед пацієнтів з дуже низьким рівнем холестерину ЛПНЩ, жодних змін у когнітивних функціях не спостерігалось. Крім того, в останньому систематичному огляді постмаркетингових баз даних, рандомізованих контрольованих досліджень та когортних, case-control і крос-секційних робіт FDA, що оцінював когнітивні функції у пацієнтів, які отримували статини, не було виявлено несприятливого впливу статинів на когнітивні функції пацієнтів (115). Отже, стурбованість тим, що статини чи інші препарати для зниження рівня ліпідів можуть спричинити когнітивну дисфункцію чи деменцію, в даний час не підтверджується доказами і це не має стримувати їх застосування у осіб з діабетом та високим ризиком ASCVD (115).

## АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ПРЕПАРАТИ

### Рекомендації

30. Застосовуйте аспірин (75-162 мг на добу) у якості стратегії вторинної профілактики у пацієнтів з діабетом та анамнезом атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. **А**
31. У пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями та підтвердженою алергією на аспірин слід застосовувати клопідогрель (75 мг/добу). **В**
32. Протягом року після гострого коронарного синдрому А є розумним застосування схеми подвійного антитромбоцитарного лікування (з низькими дозами аспірину та інгібіторами P2Y12); також дана схема може мати переваги і після цього періоду. **В**
33. Лікування аспірином (75-162 мг/добу) може розглядатись як стратегія первинної

профілактики у пацієнтів з діабетом та підвищеним серцево-судинним ризиком (після обговорення з пацієнтом переваг такого лікування у порівнянні з підвищеним ризиком кровотечі). С

### Зменшення ризику

Показано, що аспірин є ефективним у зниженні рівня серцево-судинної захворюваності й смертності у пацієнтів високого ризику з попереднім ІМ чи інсультом (вторинна профілактика) і тому він рекомендується до застосування. Однак у якості первинної профілактики у пацієнтів, які не мали попередніх серцево-судинних подій його ефективність є більш суперечливою (116, 117).

Попередні рандомізовані контрольовані дослідження специфіки застосування аспірину у пацієнтів з діабетом не продемонстрували значного послідовного зниження ризику ASCVD на етапі оцінки кінцевих точок дослідження, що викликає питання щодо ефективності аспірину для первинної профілактики у пацієнтів з діабетом, хоча і були продемонстровані певні статеві відмінності (118-120).

Об'єднання спеціалістів з антитромботичної терапії опублікувало індивідуалізований метааналіз (116) шести великих досліджень застосування аспірину для первинної профілактики в загальній популяції. У цих дослідженнях було задіяно понад 95 тисяч учасників, у тому числі майже 4000 пацієнтів з діабетом. Загалом було виявлено, що застосування аспірину знижує ризик важких судинних подій на 12 % (співвідношення ризику 0,88 [95 % ДІ 0,82-0,94]). Найбільше зниження ризику стосувалось нефатального ІМ з незначним впливом на ризик смерті від ІХС (співвідношення ризику 0,95 [95 % ДІ 0,78-1,15]) чи інсульту.

Нещодавно в дослідженні ASCEND (дослідження серцево-судинних подій при діабеті) було рандомізовано 15 480 пацієнтів з діабетом, однак впливу на серцево-судинні захворювання у хворих, що застосовували аспірин у дозі 100 мг на добу у порівнянні з плацебо виявлено не було (121). Первин-

ною кінцевою точкою оцінки ефективності були смерть від ССЗ, виникнення ІМ, інсульту чи транзиторної ішемічної атаки. Для первинної оцінки безпечності застосування аспірину було обрано виникнення значної кровотечі (тобто внутрішньочерепної кровотечі, загрозливого для зору крововиливу в око, шлунково-кишкової чи іншої важкої кровотечі). Протягом середнього періоду спостереження тривалістю 7,4 років у кінцевій точці оцінки ефективності спостерігалось значне (на 12 %) зниження (8,5 % проти 9,6 %;  $P=0,01$ ). І навпаки, ризик розвитку значної кровотечі в групі аспірину значно збільшився (з 3,2 % до 4,1 %, коефіцієнт співвідношення 1,29;  $P=0,003$ ), причому більшість кровотеч – шлунково-кишкові та інші екстракраніальні кровотечі. Достовірної різниці за статтю, вагою чи тривалістю діабету або іншими базовими факторами, включно з ризиком розвитку ASCVD, не було.

У двох інших великих рандомізованих дослідженнях застосування аспірину для первинної профілактики у пацієнтів без діабету (ARRIVE [Застосування аспірину для зниження ризику судинних подій]) (122) та у осіб похилого віку (ASPREE [Застосування аспірину для зменшення ризику серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку]) (123), серед яких в тому числі було 11 % учасників з діабетом, під час оцінки на етапі первинної кінцевої точки користі від застосування аспірину виявлено не було, однак було продемонстровано підвищений ризик розвитку кровотечі. В дослідженні ARRIVE серед 12 546 учасників протягом 60-місячного періоду спостереження позитивний результат визначався у 4,29 % та 4,48 % пацієнтів у групах аспірину та плацебо відповідно (HR 0,96; 95 % ДІ 0,81-1,13;  $P=0,60$ ). Шлунково-кишкові кровотечі (описані як легкі) спостерігалися у 0,97% пацієнтів з групи аспірину та у 0,46 % пацієнтів з групі плацебо (HR 2,11; 95 % ДІ 1,36-3,28;  $P=0,0007$ ). У дослідженні ASPREE, що включало 19114 осіб, частота серцево-судинних захворювань (смертельна ІХС, ІМ, інсульт чи госпіталізація з приводу серцевої недостатності) після середнього періоду спо-

стереження 4,7 років становила (на 1000 осіб щорічно) 10,7 та 11,3 в групі аспірину і плацебо відповідно (HR 0,95; 95 % ДІ 0,83-1,08). Частота значних крововиливів на 1000 осіб щорічно становила 8,6 та 6,2 випадки відповідно (HR 1,38; 95 % ДІ 1,18-1,62; P <0,001).

Таким чином, аспірин має найсильніший вплив на ішемічні судинні події з абсолютним зниженням їх частоти в залежності від базового ризику ASCVD. Основним побічним ефектом його прийому є підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі. В реальних умовах він може досягати 5 випадків на 1000 осіб на рік. Проте у дорослих з ризиком ASCVD >1 % на рік кількість попереджених ASCVD-подій буде подібною до кількості випадків кровотеч, спричинених застосуванням аспірину, хоч ці ускладнення і не мають однакового впливу на здоров'я в тривалій перспективі (124).

### Вибір тактики лікування

У 2010 році в позиційній заяві ADA, Американської асоціації кардіологів та Фонду Американського коледжу кардіологів зазначалось, що прийом низьких доз аспірину (75-162 мг/добу) у якості первинної профілактики є розумним рішенням у дорослих з діабетом і відсутністю в анамнезі судинних захворювань, які мають підвищений ризик розвитку ASCVD і не мають підвищеного ризику кровотечі (125). Ці рекомендації включають як чоловіків, так і жінок віком  $\geq 50$  років з діабетом і щонайменше одним додатковим значним фактором ризику (сімейний анамнез ранніх ASCVD, гіпертензія, дисліпідемія, паління чи хронічна хвороба нирок/альбумінурія) та відсутністю підвищеного ризику розвитку кровотечі (наприклад, похилий вік, анемія, захворювання нирок) (126-129). Неінвазивні методи візуалізації, такі як коронарна ангіографія за допомогою комп'ютерної томографії, потенційно можуть сприяти подальшому використанню аспірину, особливо у осіб з групи низького ризику (130), однак їх рутинне застосування не рекомендується. Є підстави вважати, що у пацієнтів віком старше

70 років (з діабетом чи без нього) застосування аспірину має більше ризику, ніж користі (121, 123). Таким чином, застосування аспірину в якості первинної профілактики слід розглядати ретельно і загалом можна взагалі не рекомендувати. Застосування аспірину може розглядатися в контексті високого серцево-судинного ризику з низьким ризиком кровотечі, але в цілому не рекомендоване у людей похилого віку. У пацієнтів з документально підтвердженими ASCVD застосування аспірину для вторинної профілактики має набагато більшу користь, ніж ризик; в таких випадках аспірин досі рекомендується (116).

### Застосування аспірину у пацієнтів віком <50 років

Використання аспірину у осіб з низьким ризиком розвитку ASCVD (таких як чоловіки і жінки віком <50 років з діабетом та без інших значних факторів ризику розвитку ASCVD) не рекомендується, оскільки низька користь від застосування може бути перевищена ризиком кровотечі. У пацієнтів із середнім ступенем ризику (молоді пацієнти з одним або кількома факторами ризику або літні пацієнти без факторів ризику) до отримання результатів подальших досліджень слід проводити клінічну оцінку необхідності лікування із використанням аспірину. Необхідно також враховувати готовність пацієнтів до тривалого лікування аспірином (131). Застосування аспірину у пацієнтів віком <21 року як правило протипоказане через ризик розвитку синдрому Рея.

### Дозування аспірину

Середні добові дози, що використовувалися в більшості клінічних досліджень пацієнтів з цукровим діабетом, становили від 50 до 650 мг, але в основному знаходились в межах 100-325 мг/добу. Наразі недостатньо доказів для підтримки застосування будь-якої конкретної дози, однак використання найнижчої можливої дози може допомогти зменшити частоту побічних ефектів (132). У США

найбільш поширеною таблетованою формою низької дози аспірину є 81 мг. Оскільки функціональна здатність тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом є зміненою, то загалом вибір необхідної дози для отримання кардіопротективного (чи будь-якого взагалі) ефекту у хворих з діабетом залишається незрозумілим. Існує багато альтернативних шляхів активації тромбоцитів, що не залежать від тромбоксану A2 і, отже, не є чутливими до аспірину (133). У пацієнтів з діабетом при використанні різних методів дослідження *ex vivo* та *in vitro* (агрегометрія тромбоцитів, вимірювання рівня тромбоксану B2) була описана «резистентність до аспірину» (134), однак результати інших досліджень свідчать про відсутність порушень реакції на застосування аспірину серед пацієнтів з діабетом (135). Нещодавнє дослідження продемонструвало, що більш частий режим дозування аспірину може зменшити реактивність тромбоцитів у осіб з діабетом (136); однак на даний час ці висновки є недостатніми для того щоб емпірично рекомендувати застосування більш високих доз аспірину в цій групі. У іншому нещодавньому метааналізі була озвучена гіпотеза щодо зменшення ефективності застосування низьких доз аспірину у пацієнтів з вагою більше 70 кг (137); однак у дослідженні ASCEND було виявлено користь застосування низьких доз аспірину у пацієнтів даної вагової категорії, що, таким чином, не підтверджує запропоновану гіпотезу (121). Є підстави вважати, що оптимальним дозуванням аспірину є 75-162 мг/добу.

### Показання до застосування антагоністів рецепторів P2Y12

Антагоністи рецепторів P2Y12 в комбінації з аспірином слід застосовувати у пацієнтів з гострим коронарним синдромом протягом, як мінімум, 1 року; також дана схема може мати переваги і після цього періоду. Доказові дані підтверджують застосування тікагрелору чи клопідогрелю, якщо пацієнту не проводилось черезшкірне коронарне втручання, та клопідогрелю, тікагрелору чи прасугрелю, якщо черезшкірне коронарне

втручання мало місце (138). У пацієнтів з діабетом та ІМ в анамнезі (1-3 роки тому) додавання тікагрелору до аспіринової терапії значно знижує ризик повторних ішемічних подій, включно зі смертю внаслідок серцево-судинних захворювань та ІХС (139).

## СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

### Рекомендації

#### Скринінг

34. У пацієнтів без наявних симптомів рутинний скринінг ішемічної хвороби серця не рекомендується, оскільки до проведення корекції факторів ризику ASCVD його виконання не має корисних наслідків. **A**
35. Слід розглядати необхідність проведення додаткових обстежень для виявлення ІХС за наявності будь-якого з наступних симптомів: атипові серцеві симптоми (наприклад, незрозуміла задишка, дискомфорт у грудях); ознаки чи симптоми супутнього судинного захворювання, включаючи каротидний шум, транзиторну ішемічну атаку, інсульт, кульгавість чи ураження периферичних артерій; появу аномалій на електрокардіограмі (наприклад, Q-хвилі). **E**

#### Лікування

36. У пацієнтів з відомим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням для зниження ризику серцево-судинних подій слід розглянути застосування інгібітора АПФ чи блокатора рецепторів ангіотензину. **B**
37. Пацієнтам з перенесеним інфарктом міокарда β-блокатори слід приймати принаймні 2 роки після події. **B**
38. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та стабільною застійною серцевою недостатністю метформін може застосовуватися лише при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації >30 мл/хв., однак слід уникати його використання у нестабільних чи госпіталізованих пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. **B**



39. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та підтвердженою наявністю атеросклеротичних серцево-судинних захворювань в якості частини антигіперглікемічного лікування рекомендується застосовувати інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 чи агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, що продемонстрували свою користь при серцево-судинних захворюваннях (таблиця 9.1.). **A**
40. При лікуванні пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями і високим ризиком серцевої недостатності або пацієнтів із вже існуючою серцевою недостатністю слід надавати перевагу інгібіторам натрій-глюкозного котранспортера 2. **C**

### Обстеження серця

Кандидатами для розширеного чи інвазивного обстеження серця є пацієнти з 1) типовими чи атиповими серцевими симптомами та 2) наявністю аномалій на електрокардіограмі (ЕКГ). У якості початкового тесту можна використовувати запис ЕКГ з фізичним навантаженням з чи без ехокардіографії. У дорослих з цукровим діабетом віком  $\geq 40$  років для оцінки серцево-судинного ризику також можна проводити вимірювання рівня кальцію в коронарних артеріях. Питання про проведення фармакологічної стрес-ехокардіографії або радіологічної візуалізації слід розглядати у пацієнтів з діабетом, у яких зміни на ЕКГ у спокої перешкоджають проведенню тестування з фізичним навантаженням (наприклад, блокада лівої ніжки пучка Гіса чи аномалії ST-T). Крім того, пацієнтам, які потребують проведення стрес-тесту і не здатні здійснювати фізичні вправи, необхідно провести фармакологічну стрес-ехокардіографію чи радіологічну візуалізацію.

### Скринінг безсимптомних пацієнтів

Не рекомендується проводити скринінг безсимптомним пацієнтам з групи високого ризику ASCVD (140), оскільки таким

пацієнтам повинна вже проводитись інтенсивна медикаментозна терапія, що має однакову користь з інвазивною ревазуляризацією (141, 142). Існують також деякі докази того, що «мовчазна» ішемія може з часом регресувати, що додає суперечностей в проблематику агресивних скринінгових стратегій (143). У проспективних дослідженнях рівень кальцію в коронарних артеріях був визнаний незалежним предиктором майбутніх ASCVD-подій у пацієнтів з діабетом і перевершував при прогнозуванні ризику в цій популяції UK Prospective Diabetes (UKPDS) та Framingham Risk Score (144-146). Проте рандомізоване дослідження не продемонструвало клінічної користі від проведення рутинного скринінгу безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та нормальною ЕКГ (147). Незважаючи на аномальну перфузію міокарда у більш ніж одного з п'яти пацієнтів, серцеві наслідки у пацієнтів з та без скринінгу були по суті однаковими (і дуже низькими). Відповідно, невибірковий скринінг не є рентабельним. Дослідження продемонстрували, що підхід до початкової діагностичної оцінки та подальшого спостереження пацієнтів з ішемічною хворобою серця, який ґрунтується на факторах ризику, не дає змоги визначити, які пацієнти з цукровим діабетом 2 типу згідно результатів скринінгових тестів матимуть «мовчазну» ішемію (148, 149).

Будь-яка користь від нових неінвазивних методів скринінгу ІХС, таких як КТ-визначення кальцієвого індексу коронарних артерій чи КТ-ангіографія, для визначення підгруп пацієнтів та застосування різних стратегій лікування у безсимптомних пацієнтів з діабетом, залишається бездоказовою, хоча такі дослідження тривають. Хоча безсимптомні пацієнти з цукровим діабетом та з більшим навантаженням внаслідок ІХС мають більшу кількість майбутніх кардіальних подій (144, 150, 151), роль цих досліджень поза стратифікацією ризику залишається невизначеною.

Не дивлячись на те, що такі методи скринінгу стану коронарних артерій, як оцінка кальцієвого індексу, можуть покращити точність

оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (152), їх рутинне застосування призводить до зростання інтенсивності опромінення і може призвести до проведення непотрібних інвазивних тестів, таких як коронарна ангіографія та процедури ревазуляризації. Остаточний баланс вигоди, витрат і ризиків такого підходу у безсимптомних пацієнтів залишається суперечливим, особливо в сучасних умовах агресивного контролю факторів ризику ASCVD.

### Спосіб життя та медикаментозне лікування

Для покращення контролю глікемії, здоров'я загалом та зменшення впливу деяких факторів ризику ASCVD може розглядатись впровадження інтенсивної корекції способу життя, спрямованої на зменшення маси тіла шляхом зменшення кількості спожитих калорій і підвищення рівня фізичної активності, як це зроблено в дослідженні «Дії для забезпечення здоров'я при діабеті» (AHEAD) (153). Пацієнти з підвищеним ризиком ASCVD повинні (за відсутності протипоказань до певного класу препаратів) отримувати аспірин, статини й інгібітори АПФ чи БРА, якщо у пацієнта є гіпертензія. Хоча для пацієнтів з діабетичною хворобою нирок чи гіпертензією існують очевидні переваги застосування інгібіторів АПФ або БРА, у пацієнтів з ASCVD за відсутності цих станів переваги такої терапії є менш очевидними, особливо при одночасному контролі рівня холестерину ЛПНЩ (154, 155). У пацієнтів з попереднім ІМ, активною стенокардією чи HFrEF слід використовувати β-блокатори (156).

### Антигіперглікемічна терапія та серцево-судинні наслідки

У 2008 році FDA видала настанови для медичної промисловості про проведення дослідження усіх нових препаратів для лікування цукровим діабетом 2 типу щодо їх впливу на серцево-судинні наслідки на тлі підвищеного серцево-судинного ризику (157). Препарати

для лікування діабету, затверджені раніше, не підпадали під дію настанов. Нещодавно опубліковані дослідження надали додаткові дані про серцево-судинні наслідки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та серцево-судинними захворюваннями чи високим ризиком їх розвитку (таблиця 10.4.). Дослідження серцево-судинних наслідків при застосуванні інгібіторів дипептидил пептидази 4 (DPP-4) не мають серцево-судинних переваг у порівнянні з плацебо. Однак результати дослідження інших нових препаратів продемонстрували різні результати.

Дослідження впливу VI 10773 (емпагліфлозину) на частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (EMPA-REG OUTCOME) – рандомізоване подвійне сліпе дослідження, що оцінювало вплив емпагліфлозину, інгібітора SGLT2, та плацебо на серцево-судинні наслідки у 7 020 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та наявними серцево-судинними захворюваннями. Середній вік учасників дослідження становив 63 роки, 57 % з них хворіли на діабет понад 10 років, а у 99% було підтверджено наявність серцево-судинних захворювань. У EMPA-REG OUTCOME було продемонстровано, що протягом середнього періоду спостереження у 3,1 років лікування знизило частоту комбінованих наслідків у вигляді ІМ, інсульту та серцево-судинної смерті на 14 % (абсолютний рівень 10,5 % проти 12,1 % у групі плацебо, HR в групі емпагліфлозину 0,86; 95 % ДІ 0,74-0,99; P=0,04) та частоту серцево-судинної смерті на 38 % (абсолютний рівень 3,7 % проти 5,9 %, HR 0,62; 95 % ДІ 0,49-0,77; P < 0,001) (8). FDA додала вказівку про те, що емпагліфлозин зменшує ризик важких несприятливих серцево-судинних подій та смерті у дорослих з діабетом 2 типу і серцево-судинними захворюваннями.

Повідомляється про другу велику програму пробного дослідження серцево-судинних наслідків при застосуванні інгібітора SGLT2 канагліфлозину (9). Дослідження «Оцінка серцево-судинних результатів застосування канагліфлозину (CANVAS)» об'єднало дані двох досліджень, включаючи дослідження CANVAS, що розпочалося

у 2009 році до схвалення застосування канагліфлозину, та дослідження CANVAS-Renal (CANVAS-R), що розпочалося в 2014 році після схвалення канагліфлозину. Шляхом об'єднання обох досліджень на групи канагліфлозину і плацебо було рандомізовано 10 142 учасників з цукровим діабетом 2 типу (дві третини з них – з підтвердженими ССЗ), спостереження тривало в середньому 3,6 років. Середній вік пацієнта становив 63 роки, у 66 % з них в анамнезі були серцево-судинні захворювання. Комбінований аналіз обох досліджень продемонстрував, що канагліфлозин значно знижує частоту комбінованих наслідків у вигляді серцево-судинної смерті, ІМ чи інсульту в порівнянні з плацебо (з частотою в 26,9 та 31,5 випадків на 1000 пацієнтів на рік відповідно; HR 0,86 [95 % ДІ 0,75-0,97];  $P < 0,001$  для невідповідності;  $P = 0,02$  для переваги). Конкретні оцінки первинних комплексних серцево-судинних наслідків в групах канагліфлозину та плацебо становили: HR 0,88 (0,75-1,03) у дослідженні CANVAS і 0,82 (0,66-1,01) у CANVAS-R, при цьому гетерогенності між дослідженнями виявлено не було. У комбінованому аналізі також не було виявлено статистично значущої різниці у рівні серцево-судинної смертності (HR 0,87 [95 % ДІ 0,72-1,06]). Початкове дослідження CANVAS частково не було засліпленим внаслідок тимчасової необхідності подання даних про серцево-судинні наслідки для схвалення застосування препарату (158). Слід зазначити, що в групі канагліфлозину підвищувався ризик ампутації нижньої кінцівки (6,3 проти 3,4 випадків на 1000 пацієнтів на рік; HR 1,97 [95 % ДІ 1,41-2,75]) (9).

Дослідження «Ефект ліраглутиду та його дія при діабеті: оцінка серцево-судинних наслідків (LEADER)» – рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому проводилось порівняння ефекту ліраглутиду, агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду 1 (GLP-1) на серцево-судинні наслідки у 9 340 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та високим ризиком серцево-судинних захворювань чи їх підтвердженою наявністю, відносно плацебо. Середній вік учасників дослідження становив 64 роки, а середня

тривалість діабету – майже 13 років. Понад 80 % учасників дослідження мали підтверджені серцево-судинні захворювання. Після спостереження середньою тривалістю у 3,8 роки у LEADER було продемонстровано, що частота первинних комбінованих наслідків (ІМ, інсульт чи смерть внаслідок серцево-судинних захворювань) була нижчою у групі лікування (13,0 %) порівняно з групою плацебо (14,9 %) (HR 0,87; 95 % ДІ 0,78-0,97;  $P < 0,001$  для невідповідності;  $P = 0,01$  для переваги). Смертність з серцево-судинних причин була значно нижчою в групі ліраглутиду (4,7 %) порівняно з групою плацебо (6,0 %) (HR 0,78; 95 % ДІ 0,66-0,93;  $P = 0,007$ ) (159). FDA схвалила використання ліраглутиду у дорослих з цукровим діабетом 2 типу і серцево-судинними захворюваннями для зниження ризику важких наслідків серцево-судинних захворювань, включаючи серцевий напад, інсульт і смерть.

Результати дослідження іншого агоніста рецептора GLP-1, семаглутиду, були подібними до результатів LEADER (160). Семаглутид являє собою агоніст рецептора GLP-1 з необхідністю прийому 1 раз на тиждень, схвалений FDA для лікування діабету 2 типу. Дослідження «Оцінка серцево-судинних та інших довгострокових наслідків у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після застосування семаглутиду (SUSTAIN-6)» являло собою початкове рандомізоване дослідження повноцінності семаглутиду з метою схвалення його до застосування. У цьому дослідженні протягом 2 років на групі лікування семаглутидом (1 раз на тиждень у дозі 0,5 мг чи 1,0 мг) та плацебо було рандомізовано 3 297 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Первинний результат (перший випадок серцево-судинної смерті, нефатального ІМ чи нефатального інсульту) був зафіксований у 108 пацієнтів (6,6 %) з групи семаглутиду та 146 пацієнтів (8,9 %) з групи плацебо (HR 0,74 [95 % ДІ 0,58-0,95]).  $P < 0,001$ ). Багато пацієнтів припинили лікування в групі семаглутиду внаслідок розвитку побічних ефектів, переважно зі сторони шлунково-кишкового тракту.

У дослідженні «Оцінка впливу ліксізенатиду на гострий коронарний син-

дром (ELIXA)» вивчався вплив агоніста рецептора GLP-1 ліксізенаїду, що застосовувався 1 раз на день, на серцево-судинні наслідки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та нещодавніми гострими коронарними подіями (161). Всього на групи лікування ліксізенаїдом та плацебо на додаток до стандартної медичної допомоги було рандомізовано 6 068 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та нещодавньою госпіталізацією з приводу ІМ чи нестабільної стенокардії протягом попередніх 180 днів; спостереження тривало в середньому 2,1 роки. Первинний результат у вигляді смерті від ССЗ, ІМ, інсульту чи госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії був відмічений у 406 пацієнтів (13,4 %) з групи ліксізенаїду та 399 пацієнтів (13,2 %) з групи плацебо (HR 1,2 [95 % ДІ 0,89-1,17]), що демонструє як нерівноцінність ліксізенаїду та плацебо ( $P < 0,001$ ), так і відсутність переваг його застосування ( $P=0,81$ ).

У «Дослідженні впливу ексенатиду на зниження частоти серцево-судинних подій (EXSCEL)» також вивчалися результати застосування агоніста рецептора GLP-1 з подовженим вивільненням ексенатиду з частотою 1 раз на тиждень; у дослідженні було виявлено, що у порівнянні з групою плацебо частота важких побічних серцево-судинних подій була кількісно нижчою при використанні ексенатиду з подовженим вивільненням, хоча ця різниця і була статистично незначимою (162). Всього на групу отримання ексенатиду з подовженим вивільненням у дозі 2 мг та групу плацебо було рандомізовано 14 752 пацієнта з діабетом 2 типу (з яких 10 782 [73,1 %] мали попередні серцево-судинні захворювання), а спостереження тривало в середньому 3,2 роки. Оцінка результатів на етапі первинної кінцевої точки продемонструвала розвиток серцево-судинної смерті, ІМ чи інсульту у 839 пацієнтів (11,4 %; 3,7 випадки на 100 пацієнтів на рік) в групі ексенатиду та у 905 пацієнтів (12,2 %; 4,0 випадки на 100 пацієнтів на рік) у групі плацебо (HR 0,91 [95 % ДІ 0,83-1,00];  $P < 0,001$  для невідповідності); було виявлено відсутність переваг застосування ексенати-

ду відносно плацебо ( $P=0,06$  для переваги). Проте смертність з будь-якої причини була нижчою у групі ексенатиду (HR 0,86 [95 % ДІ 0,77-0,97]). Частота розвитку гострого панкреатиту, раку підшлункової залози, метастазної карциноми щитовидної залози та важких побічних ефектів у двох групах не відрізнялась.

У дослідженні «Harmony Outcomes» було рандомізовано 9 433 пацієнта з цукровим діабетом 2 типу і серцево-судинними захворюваннями на групи застосування підшкірної форми альбіглютиду 1 раз на тиждень та відповідного застосування плацебо, окрім стандартного лікування. Протягом спостереження середньою тривалістю 1,6 року застосування агоніста рецептора GLP-1 знижувало частоту розвитку серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту до 4,6 випадків на 100 пацієнтів на рік в групі альбіглютиду проти 5,9 випадків і групі плацебо (співвідношення HR 0,78,  $P=0,0006$  для переваги) (163). Цей препарат в даний час недоступний для клінічного застосування.

Таким чином, наразі існує кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, в яких повідомляється про статистично значуще зниження частоти серцево-судинних подій при застосуванні двох інгібіторів SGLT2, схвалених FDA (емпагліфлозин і канагліфлозин), і трьох агоністів рецептора GLP-1 (ліраглютид, альбіглютид [вилучений з ринку з бізнес-причин], і семаглютид [зниження ризику серцево-судинних подій у клінічному дослідженні середнього розміру, однак вплив на серцево-судинні наслідки не досліджувався]). У цих дослідженнях більшість пацієнтів (якщо не всі) мали ASCVD. Дослідження емплагліфлозину та ліраглютиду в подальшому продемонстрували значне зниження смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. Прийом ексенатиду 1 раз на тиждень не призводив до статистично значущого зменшення кількості основних несприятливих серцево-судинних наслідків чи серцево-судинної смертності, однак значно знижував смертність з усіх причин. Навпаки, застосування інших агоністів рецепторів GLP-1 не продемонстру-

вало подібного зменшення частоти серцево-судинних подій (таблиця 10.4.). Додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів даного класу досі тривають.

Відзначимо, що у переважної більшості пацієнтів ці дослідження вивчали застосування препаратів у комбінації з метформіном (таблиця 10.4.), якщо його застосування не було протипоказане та якщо він гарно переносився. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ASCVD, після розгляду

специфічних для пацієнта факторів, окрім корекції способу життя і лікування метформіном рекомендується застосовувати препарати зі значними доказами ефективності у зменшенні серцево-судинного ризику, особливо такі, що мають доведену ефективність у зниженні рівня смертності від серцево-судинних захворювань (таблиця 9.1.). Для отримання додаткових рекомендацій щодо антигіперглікемічного лікування у дорослих з цукровим діабетом 2 типу див. рис. 9.1.

**Таблиця 10.4.** Дослідження серцево-судинних наслідків при використанні доступних антигіперглікемічних препаратів, завершені після виходу настанов FDA 2008 року

	Інгібітори DPP-4			Агоністи рецептора GLP-1				Інгібітори SGLT2		
	SAVOR-TIMI 53 (168) (n=16492)	EXAMINE (175) (n=5380)	TECOS (171) (n=14671)	ELIXA (161) (n=6068)	LEADER (159) (n=9340)	SUSTAIN-6 (160)* (n=3297)	EXSCEL (162) (n=14752)	EMPA-REG OUTCOME (8) (n=7020)	CANVAS (9) (n=4330)	CANVAS-R (9) (n=5812)
Лікування	Саксагліптин/плацебо	Алогліптин/плацебо	Сітагліптин/плацебо	Ліксісеналід/плацебо	Ліраглутид/плацебо	Семаглутид/плацебо	Ексенатид QW/плацебо	Емпагліфлозін/плацебо	Канагліфлозін/плацебо	
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та анамнез чи множинні фактори ризику ССЗ	Цукровий діабет 2 типу і ГКС за 15-90 днів до рандомізації	Цукровий діабет 2 типу і попередні ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та ГКС в анамнезі (<180 днів)	Цукровий діабет 2 типу та ССЗ, хвороба нирок чи СН в анамнезі + вік ≥50 років або серцево-судинний ризик + вік ≥60 років	Цукровий діабет 2 типу та ССЗ, СН чи ХХН + вік ≥50 років або серцево-судинний ризик + вік ≥60 років	Цукровий діабет 2 типу з чи без попередніх ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та наявність ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та наявність ССЗ у віці ≥30 років або >2 серцево-судинних факторів ризику у віці ≥50 років	
Критерії включення А1С (%)	≥6,5	6,5-11,0	6,5-8,0	5,5-11,0	≥7,0	≥7,0	6,5-10,0	7,0-10,0	7,0-10,5	
Вік (років)**	65,1	61,0	65,4	60,3	64,3	64,6	62	63,1	63,3	
Тривалість діабету (років)**	10,3	7,1	11,6	9,3	12,8	13,9	12	57% >10	13,5	
Середня тривалість спостереження (років)	2,1	1,5	3,0	2,1	3,8	2,1	3,2	3,1	5,7	2,1
Застосування статинів (%)	78	91	80	93	72	73	74	77	75	

Таблиця 10.4 (продовження). Дослідження серцево-судинних наслідків при використанні доступних антигіперглікемічних препаратів, завершені після виходу настанов FDA 2008 року

	Інгібітори DPP-4			Агоністи рецептора GLP-1				Інгібітори SGLT2		
	SAVOR-TIMI 53 (168) (n=16492)	EXAMINE (175) (n=5380)	TECOS (171) (n=14671)	ELIXA (161) (n=6068)	LEADER (159) (n=9340)	SUSTAIN-6 (160)* (n=3297)	EXSCCEL (162) (n=14752)	EMPA-REG OUTCOME (8) (n=7020)	CANVAS (9) (n=4330)	CANVAS-R (9) (n=5812)
Застосування метформіну (%)	70	66	82	66	76	73	77	74	77	
Попередні ССЗ/ЗСН (%)	78/13	100/28	74/18	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	99/10	65,6/14,4	
Середнє базове значення А1С (%)	8,0	8,0	7,2	7,7	8,7	8,7	8,0	8,1	8,2	
Середня різниця в значенні А1С між групами в кінці лікування (%)	-0,3^	-0,3^	-0,3^	-0,3^	-0,4^	-0,7 чи -1,0^+	-0,53^	-0,3^±	-0,58^	
Рік початку/Публікації	2010/2013	2009/2013	2008/2015	2010/2015	2010/2016	2013/2016	2010/2017	2010/2015	2009/2017	
Первинні результати <sup>§</sup>	3-компонентні MACE	3-компонентні MACE	4-компонентні MACE	4-компонентні MACE	3-компонентні MACE	3-компонентні MACE	3-компонентні MACE	3-компонентні MACE	3-компонентні MACE	Прогресування до альбумінурії**
Ключові вторинні результати <sup>§</sup>	Розширені MACE 1,02 (0,94-1,11)	4-компонентні MACE 0,95 (95% UL ≤1,14)	3-компонентні MACE 0,99 (0,89-1,10)	Розширені MACE 1,00 (0,90-1,11)	Розширені MACE 0,88 (0,81-0,96)	Розширені MACE 0,74 (0,62-0,89)	Індивідуальні компоненти MACE (див. нижче)	4-компонентні MACE 0,89 (0,78-1,01)	Смертність від серцево-судинних причин та загальна смертність (див. нижче)	Зниження розрахункової ШКФ на 40%, потреба у замісній нирковій терапії, смерть від ниркових захворювань 0,60 (0,47-0,77)
Смерть від ССЗ <sup>§</sup>	1.03 (0.87-1.22)	0.85 (0.66-1.10)	1.03 (0.89-1.19)	0.98 (0.78-1.22)	0.78 (0.66-0.93)	0.98 (0.65-1.48)	0.88 (0.76-1.02)	0.62 (0.49-0.77)	0.96 (0.77-1.18)¶ 0.87 (0.72-1.06)#	
ІМ <sup>§</sup>	0.95 (0.80-1.12)	1.08 (0.88-1.33)	0.95 (0.81-1.11)	1.03 (0.87-1.22)	0.86 (0.73-1.00)	0.74 (0.51-1.08)	0.97 (0.85-1.10)	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.65-1.11)	0.85 (0.61-1.19)
Інсульт <sup>§</sup>	1.11 (0.88-1.39)	0.91 (0.55-1.50)	0.97 (0.79-1.19)	1.12 (0.79-1.58)	0.86 (0.71-1.06)	0.61 (0.38-0.99)	0.85 (0.70-1.03)	1.18 (0.89-1.56)	0.97 (0.70-1.35)	0.82 (0.57-1.18)
Госпіталізація з приводу СН <sup>§</sup>	1.27 (1.07-1.51)	1.19 (0.90-1.58)	1.00 (0.83-1.20)	0.96 (0.75-1.23)	0.87 (0.73-1.05)	1.11 (0.77-1.61)	0.94 (0.78-1.13)	0.65 (0.50-0.85)	0.77 (0.55-1.08)	0.56 (0.38-0.83)

**Таблиця 10.4 (продовження).** Дослідження серцево-судинних наслідків при використанні доступних антигіперглікемічних препаратів, завершені після виходу настанов FDA 2008 року

	Інгібітори DPP-4			Агоністи рецептора GLP-1				Інгібітори SGLT2		
	SAVOR-TIMI 53 (168) (n=16492)	EXAMINE (175) (n=5380)	TECOS (171) (n=14671)	ELIXA (161) (n=6068)	LEADER (159) (n=9340)	SUSTAIN-6 (160)* (n=3297)	EXSCEL (162) (n=14752)	EMPA-REG OUTCOME (8) (n=7020)	CANVAS (9) (n=4330)	CANVAS-R (9) (n=5812)
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії <sup>§</sup>	1.19 (0.89-1.60)	0.90 (0.60-1.37)	0.90 (0.70-1.16)	1.11 (0.47-2.62)	0.98 (0.76-1.26)	0.82 (0.47-1.44)	1.05 (0.94-1.18)	0.99 (0.74-1.34)	-	-
Смертність з будь-якої причини <sup>§</sup>	1.11 (0.96-1.27)	0.88 (0.71-1.09)	1.01 (0.90-1.14)	0.94 (0.78-1.13)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)	0.86 (0.77-0.97)	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)±±	0.90 (0.76-1.07)##
Погіршення нефропатії <sup>  </sup>	1.08 (0.88-1.32)	-	-	-	0.78 (0.67-0.92)	0.64 (0.46-0.88)	-	0.61 (0.53-0.70)	0.60 (0.47-0.77)	

**Примітки:** - не оцінювалось/не повідомлялось; ГКС – гострий коронарний синдром; ЗСН – застійна серцева недостатність; ХХН – хронічна хвороба нирок; ССЗ – серцево-судинні захворювання; DPP-4 – дипептидил пептидаза 4; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; GLP-1 – глюкагон-подібний пептид 1; СН – серцева недостатність; МАСЕ – значні побічні серцеві події, ІМ – інфаркт міокарда; SGLT2 – натрій-глюкозний котранспортер 2; UL – верхній ліміт. Дані цієї таблиці були адаптовані з Cefalu та ін. (176) у випуску Diabetes Care від січня 2018 року. \* – Коефіцієнт ризику 1,8; гіпотеза про користь не підтверджена. \* – На основі заздалегідь визначених результатів ниркові наслідки не розглядаються як статистично значущі. \*\* – У всіх дослідженнях, окрім EXAMINE, в якому повідомлялась медіана віку, вказувався середній вік; в усіх дослідженнях повідомлялась середня тривалість діабету, окрім чотирьох: SAVOR-TIMI 58, EXAMINE та EXSCEL повідомляли медіани, а в EMPA-REG OUTCOME зазначався відсоток учасників з тривалістю діабету >10 років. † – Зміна HbA1c на 0,66 % при 0,5 мг і 1,05 % при дозі у 1 мг семаглутиду. ‡ – Зміна A1C на 0,30 у дослідженні EMPA-REG OUTCOME базується на слабких результатах для обох доз (тобто 0,24 % для 10 мг і 0,36 % для 25 мг емпагліфлозину). § – Результати повідомляються у вигляді коефіцієнту ризику (HR) (95 % ДІ). || – Погіршення нефропатії визначається як виявлення співвідношення альбумін-креатинін сечі >300 мг/г креатиніну чи подвоєння рівня креатиніну сироватки крові та збільшення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації <45 мл/хв /1,73 м<sup>2</sup>, необхідність безперервної замісної ниркової терапії або смерть від ниркових захворювань в EMPA-REG OUTCOME, LEADER і SUSTAIN-6, та як подвоєння рівня креатиніну, початок діалізу, трансплантація нирки чи збільшення рівня креатиніну >6,0 мг/дл (530 мкмоль/л) у SAVOR-TIMI 53. Погіршення нефропатії було попередньо визначеним наслідком у SAVOR-TIMI 53, LEADER і SUSTAIN-6, однак не було ним у EMPA-REG. ¶ – Скорочений набір даних (визначений у трактуванні ієрархії програми CANVAS як основні дані для аналізу переваг стосовно смертності з усіх причин і смертності від ССЗ). ^ – Значна різниця в рівні А1С між групами (P <0,05). \* – Скорочений набір даних. \*\* – Скорочений комплексний набір даних (відноситься до об'єднаних даних CANVAS після 20 листопада 2012 року, а також CANVAS-R; визначений у трактуванні ієрархії програми CANVAS як основні дані для аналізу переваг стосовно смертності з усіх причин і смертності від ССЗ). ## – Скорочений набір інтегрованих даних (відноситься до об'єднаних даних CANVAS, включаючи дані до 20 листопада 2012 року, плюс CANVAS-R).

### Антигіперглікемічне лікування та серцева недостатність

У 50 % пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу може розвинути серцева недостатність (164). Дані про вплив глюкозонижувальних препаратів на перебіг серцевої недостатності продемонстрували, що тіазолідиніони мають сильний та послідовний зв'язок з підвищеним ризиком серцевої недостатності (165-167). Тому слід уникати застосування тіазолідиніонів у пацієнтів з маніфестною серцевою недостатністю.

Нещодавні дослідження також вивчали зв'язок між інгібіторами DPP-4 і серцевою недостатністю; їх результати були неодно-

начними. Дослідження «Оцінка судинних наслідків, зареєстрованих у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при застосуванні саксагліптину – тромболісис при інфаркті міокарда 53 (SAVOR-TIMI 53)» продемонструвало, що частота госпіталізації з приводу серцевої недостатності в групі, яка отримувала саксагліптин (інгібітор DPP-4), була вищою 3,5% проти 2,8% у групі плацебо (168). Два інших нещодавніх багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих дослідження, «Вивчення серцево-судинних наслідків при застосуванні алогліптину порівняно зі стандартним лікуванням (EXAMINE)» та «Дослідження серцево-судинних наслідків при застосуванні ситагліптину (TECOS)», не ви-

явили зв'язку між використанням інгібіторів DPP-4 і серцевою недостатністю. FDA повідомила, що рівень госпіталізації з приводу серцевої недостатності у дослідженні EXAMINE становив 3,9 % серед пацієнтів, рандомізованих в групу алогліптину, та 3,3% серед пацієнтів, рандомізованих в групу плацебо (169). Застосування алогліптину не впливало на рівень серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу серцевої недостатності при комплексній оцінці в кінцевій точці дослідження при проведенні пост-аналізу (HR 1.0 [95 % ДІ 0.82-1.21]) (170). Дослідження TECOS не продемонструвало різниці в частоті госпіталізації з приводу серцевої недостатності у групі ситагліптину (3,1 %; 1,07 випадок на 100 пацієнтів на рік) порівняно з групою плацебо (3,1 %; 1,09 випадок на 100 пацієнтів на рік) (171).

У чотирьох дослідженнях серцево-судинних наслідків при застосуванні агоністів рецепторів GLP-1 не було виявлено жодних доказів підвищеного ризику розвитку серцевої недостатності, а препарати мали нейтральний вплив на рівень госпіталізації з приводу серцевої недостатності (159-162).

Переваги позитивного впливу на частоту серцевої недостатності спостерігаються при застосуванні деяких інгібіторів SGLT2. В дослідженні EMPA-REG OUTCOME додавання емпагліфлозину до стандартного лікування

призвело до значного зменшення частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності (на 35 % у порівнянні з плацебо) (8). Хоча більшість пацієнтів у дослідженні і не мали серцевої недостатності на його початку, ця користь була однаковою як у пацієнтів із СН в анамнезі, так і без неї (172). Аналогічно в дослідженнях CANVAS і DECLARE-TIMI 58 спостерігалось зниження рівня госпіталізації з приводу серцевої недостатності при використанні інгібітора SGLT2 та плацебо на 33 % і 27 % відповідно (9, DECLARE-TIMI 58). Не дивлячись на те, що в цих дослідженнях була проспективно розглянута госпіталізація з приводу серцевої недостатності, її тип(и) не були охарактеризовані. Ці попередні висновки, що свідчать про користь інгібіторів SGLT2 у менеджменті серцевої недостатності (зокрема про можливість профілактики СН), продовжують вивчатись і порівнюватись з результатами нових досліджень серцево-судинних наслідків у пацієнтів з підтвердженою серцевою недостатністю, як з діабетом, так і без нього, для визначення ефективності таких препаратів у лікуванні серцевої недостатності.

*Вперше опубліковано: 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S103-S123 | <https://doi.org/10.2337/dc19S010>*

## Література

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917-928
2. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613-1624
3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162-172
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015;132:923-931
6. McAllister DA, Read S, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalisation for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes. *Circulation*. 27 June 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986
7. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018;39:2780-2792
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
10. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al.; EMPA-REG OUTCOME\_ trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPAREG OUTCOME\_ trial. *Eur Heart J* 2018;39:363-370



11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-598
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. November 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
13. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA* 2014; 311:1406-1415
14. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score over-estimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017; 38:598-608
15. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:911-921
16. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation* 2016;134: 304-313
17. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273-1284
18. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161:2205-2211
19. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777-1783
20. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: metaanalysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455-467; discussion 467-468
21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603-615
22. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277
23. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-967
24. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352: i717
25. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-2810
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922-944
27. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-443
28. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585
29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840
30. Bakris GL. The implications of blood pressure measurement methods on treatment targets for blood pressure. *Circulation* 2016;134:904-905
31. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37:1721-1728
32. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF IV, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP [published correction appears in *Diabetes Care* 2018;41:2048]. *Diabetes Care* 2017;40:1733-1738
33. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. *Diabetes Care* 2018;41:1142-1148
34. Lamprea-Montealegre JA, de Boer IH. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:1132-1133
35. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA* 2018;319:1319-1320
36. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, Steimle L, Denton BT, Hayward RA. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002410
37. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601-1610
38. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248
39. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116
40. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555-563
41. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:679-686
42. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131
43. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252
44. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55:44-45
45. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-1217
46. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10
47. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520
48. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:202-209
49. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646-653

50. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:566-579
51. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-719
52. Catala-Lopez F, Macias Saint-Gerons D, Gonzalez-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med* 2016;13:e1001971
53. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 385:2047-2056
54. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:116-125
55. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 77-85
56. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
57. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-1689
58. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
59. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-1903
60. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360
61. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184
62. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-1276
63. Nilsson E, Gasparini A, "Arn"ov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277-284
64. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e005428
65. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:245-252
66. James MT, Grams ME, Woodward M, et al.; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015;66: 602-612
67. Iliescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, Laffin L, Bakris GL. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309:F583-F594
68. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314: 884-894
69. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, doubleblind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-2068
70. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016;37:2105-2114
71. Bombardieri AS, Klemmer PJ. Mineralocorticoid receptor blockade in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;33:119-124
72. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;129(25 Suppl. 2):S102-S138
73. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34
74. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;129:S76-S99
75. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004;291:2821-2827
76. Meek C, Wierzbicki AS, Jewkes C, et al. Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:371-378
77. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-590
78. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
79. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620
80. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016
81. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.; The Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-2519
82. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226
83. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157
84. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-1485
85. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696
86. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering

- therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125
87. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD004816
  88. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study [published correction appears in *BMJ* 2013;347:f4356]. *BMJ* 2013;346:f2610
  89. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
  90. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397
  91. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014;130:1110-1130
  92. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495-1504
  93. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722
  94. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes:Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582
  95. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8: 554-561
  96. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123
  97. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950
  98. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al.; Endocrine Society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-2989
  99. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786-798
  100. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861
  101. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122
  102. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574
  103. Kowa Research Institute, Inc. Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With diabetes (PROMINENT) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD, National Library of Medicine. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03071692>. NLM Identifier: NCT03071692. Accessed 8 October 2018
  104. Boden WE, Probstfeld JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267
  105. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371: 203-212
  106. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilay N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-1929
  107. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
  108. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-571
  109. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526-2539
  110. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
  111. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630
  112. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJM, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257: 85-90
  113. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-2031
  114. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al.; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-643
  115. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688-697
  116. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
  117. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701
  118. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840
  119. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-218
  120. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531
  121. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539
  122. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-1046
  123. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-1518
  124. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary

- heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006;144:326-336
125. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al.; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395-1402
126. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198-206
127. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-1551
128. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37:830-838
129. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-1980
130. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJHA, van Rosendaal AR, et al. Value of coronary computed tomography angiography in tailoring aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients at high risk with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2016;117:887-893
131. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2016;316:709-710
132. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024
133. Dav'ı G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-2494
134. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, Wurtz M, Hvas A-M, Kristensen SD. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2015;10:e0126767
135. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, et al. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:503-509
136. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:224-230
137. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to body-weight and dose: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2018;392:387-399
138. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest* 2012;141:1129]. *Chest* 2012;141 (Suppl.):e637S-e668S
139. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740
140. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-2736
141. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516
142. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2015
143. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-2898
144. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244-2251
145. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-1669
146. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713-721
147. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555
148. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961
149. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:65-71
150. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010;33:1358-1363
151. Choi E-K, Chun EJ, Choi S-I, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2009;104:890-896
152. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1332-1340
153. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-154
154. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068
155. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-1183
156. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? *Curr Cardiol Rev* 2012;8:77-84
157. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus devaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [Internet]. Silver Spring, MD, 2008. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed 3 November 2017
158. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al.; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:387-393
159. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
160. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
161. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257
162. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239

163. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529
164. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
165. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
166. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-1195
167. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188
168. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326
169. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet], 2016. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>. Accessed 24 September 2018
170. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-2076
171. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242
172. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2017;39:363-370
173. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762
174. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-1406
175. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335
176. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31

# Від концепції інкретинових гормонів та відкриття ГПП-1 до сучасного лікування діабету

Єнс Джул Холст

## Резюме

Уже більше 100 років науковців хвилює питання пошуку факторів, що стимулюють секрецію інсуліну. Ще у 1960-х роках було остаточно доведено, що після перорального надходження глюкози у шлунково-кишковому тракті вивільняються важливі інсулінотропні фактори – так звані гормони-інкретини. Першим з важливих факторів був винайдений дуоденальний глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП), який, однак, як виявилось пізніше, не стимулює секрецію інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Проте в експериментах з хірургічною резекцією вочевидь простежувалася наявність ще якогось інкретинового гормону, і в 1986 році з кишківника був виділений несподіваний фрагмент нещодавно виявленого попередника глюкагону проглюкагону, а саме – усічений глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1(7-36)-амід). Виявилось, що він здатний водночас стимулювати секрецію інсуліну і гальмувати секрецію глюкагону. Цей пептид також гальмував апетит і блокував прийом їжі. На відміну від ГПП, цей пептид зберігав свій ефект також у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, і вже досить скоро у клінічних дослідженнях було зафіксовано, що він має потужний протидіабетичний ефект. Однак його корисність була обмежена через вкрай короткий період напіврозпаду в організмі людини; для вирішення цієї проблеми були запропоновані два способи, обидва з яких призвели до появи важливих протидіабетичних препаратів: 1) активні при пероральному введенні інгібітори ферменту дипептидилпептидази-4 (інгібітори ДПП-4), через яку і відбувався швидкий напіврозпад; ці інгібітори захищають ендogenousний ГПП-1 від розпаду і завдяки цьому розкривають його протидіабетичну активність; 2) ін'єкційні аналоги ГПП-1 тривалої дії, що захищені від розпаду під дією ферменту ДПП-4. Зокрема, препарати другої групи, а саме – агоністи рецептора ГПП-1 – окремо або в різних комбінаціях мають настільки потужну дію, що лікування дозволяє більш ніж 2/3 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу досягати цільових показників глікемії. Крім того, ці препарати призводять до втрати маси тіла, що, у випадку з найбільш ефективними сполуками, може перевищувати 10 % маси тіла. Нещодавно було також продемонстровано, що ці препарати мають ще й нефропротекторні властивості і знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань і смертності від них.

**Ключові слова:** проглюкагон, глюкагон, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, окситомодулін, гліцентин

У 1906 році Мур з колегами (Moore et al.), які, безумовно, були натхнені відкриттям першого в історії гормону секретину у 1902 році і гастрину у 1905 році, зробили припущення, що слизова оболонка дванадцятипалої кишки мабуть що секретує гормональну речовину, яка впливає на утилізацію глюкози з крові, оскільки діє як «хімічний збудник для внутрішньої секреції підшлункової залози».

З огляду на це, ці ж дослідники робили спроби, втім не дуже успішні, лікувати діабет ін'єкціями кишкових екстрактів (1). Проте у 1929 році Цунц і ЛяБарр (Zunz і LaBarre (2)) в експериментах з перехресним кровообігом у собак продемонстрували залежні від підшлункової залози гіпоглікемічні ефекти після ін'єкції екстрактів верхніх відділів кишківника; такі екстракти вочевидь сприяли екзокринній секреції підшлункової залози («екскретин»), тоді як гіпоглікемічні ефекти, що виникали через ендокринну секрецію підшлункової залози (інсулін буде відкрито тільки у 1921 році), як вважалося, спричинялися «інкретином» (3). Ще один екстракт

Єнс Джул Холст

Відділ біомедичних наук, Підготовчий центр фундаментальних метаболічних досліджень компанії «Ново Нордиск», Копенгагенський університет, м. Копенгаген, Данія

дванадцятипалої кишки з гіпоглікемічним ефектом, який мав би стимулювати секрецію інсуліну, у 1929 році приготував Хеллер (Heller (4)). Однак, у ті часи було неможливо виділити та ідентифікувати «інкретин», і тільки, коли навчилися вимірювати рівень інсуліну (завдяки роботі Ялоу і Берсона наприкінці 1950-х років), стало можливим далі обґрунтовувати інкретиновий ефект. З появою аналізу на рівень інсуліну нарешті стало можливим безпосередньо продемонструвати факт підвищення секреції інсуліну після перорального, на відміну від внутрішньовенного, введення глюкози, незважаючи на ідентичний вміст глюкози – тобто саме той ефект, який сьогодні називають «інкретиновим ефектом» (5, 6). У своїх елегантних експериментах Перлей і Кіпніс (Perley and Kirpnis) у 1964 році продемонстрували, що за підвищену секрецію інсуліну відповідають шлунково-кишкові, ендокринні фактори (7), а також, що цей механізм суттєво порушується у пацієнтів з «діабетом зрілого віку, який не потребує інсуліну». Далі постало питання, які ж фактори можуть спричиняти цей ефект, через що інтерес знов повернувся до шлунково-кишкових гормонів. Вивчали кілька гормонів на предмет їх здатності спричиняти викид інсуліну, і багато з них, дійсно, виявилися здатними стимулювати секрецію інсуліну, з огляду на що було сформульовано перелік критеріїв, яким мав задовольняти гормон, аби бути визнаним таким, що виконує «інкретинову роль». По-перше, гормон мав вивільнитися після споживання глюкози, оскільки саме цей стимул визначає інкретиновий ефект. По-друге, гормон повинен мати здатність стимулювати секрецію інсуліну під час інфузійного введення зі швидкістю, яка дозволяє отримати плазмові концентрації, подібні до тих, що з'являються після перорального введення глюкози (8). Це являє собою так звану «вимогу до мімікрії». Дискусію викликало питання, чи необхідно для стимуляції секреції інсуліну попередньо вводити глюкозу, але враховуючи, що визначення гормону-інкретину передбачало порівняння секреції інсуліну під час ізоглікемічних глюкозних навантажень,

видається цілком обґрунтованим, що кандидат на роль інкретину має стимулювати секрецію інсуліну на фоні попереднього підвищення плазмових концентрацій глюкози. Ці критерії вочевидь виключали з переліку кандидатів низку гормонів (наприклад, холецистокінін і гастрин), втім, все ж таки можна стверджувати, що за певних обставин деякі з них здатні сприяти стимуляції секреції інсуліну (6). Зокрема, це стосується секретину, який досить активно стимулює глюкозо-індуковану секрецію інсуліну, проте в експериментах з його інфузійним введенням здоровим добровольцям з досяганням постпрандіальних концентрацій глюкози секретин не зміг продемонструвати очікуваного ефекту (9). З іншого боку, у випадках, коли спостерігається висока концентрація цього гормону, наприклад, після операцій шлункового шунтування, його плазмових рівнів може бути достатньо для стимуляції секреції інсуліну. Що стосується холецистокініну, не вщухає дискусія з приводу того, який з його молекулярних компонентів є найбільш помітним та (або) важливим і чи має цей компонент достатній інсулінотропний ефект у дуже низьких концентраціях, в яких він зазвичай визначається у периферичній крові. Іншим предметом аналогічного обговорення є гастрин (6). З іншого боку, можна заперечити, що перорально введена глюкоза не є фізіологічним стимулом і що було б доречніше поглянути на інсулінотропні шлунково-кишкові фактори, що вивільняються або активуються після прийому змішаної їжі. У регуляції постпрандіальної секреції інсуліну, без сумніву, відіграють роль і нейронні фактори (10), проте цілком відомо, що навіть у людей з денервованою (трансплантованою) підшлунковою залозою спостерігається інкретиновий ефект (11). Це означає, що ендокринний компонент інкретинового ефекту має значення, навіть якщо знехтувати нейронною складовою. Абсорбовані поживні речовини самі по собі також, звичайно, можуть впливати на секрецію інсуліну, тому суто технічно дуже важко відстежити вплив усіх циркулюючих поживних речовин і метаболітів, що утворю-

ються під час прийому їжі. Цікаво, що інкретиновий ефект, тобто посилена інсулінова реакція, що виникає під час перорального, на відміну від внутрішньовенного, введення, спостерігається не тільки після прийому вуглеводної їжі, але і після споживання білків і жирів (12, 13). Це спостереження, ймовірно, узгоджується з вивільненням інсулінотропних гормонів під час прийому всіх трьох макронутрієнтів. Усі ці стимулюючі фактори у наукових дискусіях обговорювалися під узагальнюючим поняттям «ентеро-інсулярної вісі» (10). Чітке картування усіх складових на цій вісі є складним завданням, і вичерпне їх відображення на сьогодні є неможливим.

Як ми вже коротко згадували, інкретиновий ефект, в строгому сенсі його значення, визначають кількісно шляхом проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (зазвичай, із застосуванням 75 г глюкози у здорових осіб; пацієнтам з діабетом можна вводити меншу кількість, але це ускладнює оцінку, оскільки величина ефекту залежить від кількості глюкози, що була спожита) (14, 15) у 1-й день, коли також беруть кров на аналізи на глюкозу та інсулін, а також для вимірювання гормонів у дослідницьких цілях. Наступного дня проводять інфузію глюкози, швидкість якої коригується вручну з метою відтворити амплітуду її перорального вживання протягом дня. Це не так складно, як здається (наявні численні описи цієї процедури в літературі). На додаток до відбору крові для визначення рівня глюкози (кожні 5 хвилин), кров беруть через певні інтервали часу для вимірювання концентрації інсуліну і, можливо, інших гормонів. Для точного визначення секреції інсуліну, незалежно від змінної екстракції інсуліну печінкою, корисним може бути вимірювання плазмових рівнів С-пептиду, сполучного пептиду проінсуліну, який не екстрагується в печінці людини. Далі інкретиновий ефект розраховується як різниця між сукупною інсуліновою відповіддю на пероральне і внутрішньовенне провокативне введення глюкози і виражається у відсотках від відповіді на пероральне навантаження (16). У здорових людей цей показник зазвичай сягає 70 %,

що свідчить про те, що інкретиновий ефект складає величезну частину постпрандіальної інсулінової відповіді. Як згадувалося вище, виражений у такий спосіб ефект залежить від кількості глюкози, що надходить перорально – чим менше глюкози спожито, тим значно меншими є показники цього ефекту (14, 15).

Інший цікавий спосіб подивитися, як шлунково-кишковий тракт впливає на утилізацію глюкозовмісної їжі полягає в обчисленні кількості внутрішньовенно введеної глюкози, необхідної для імітації пероральної глюкозної провокації. У перерахунку на 75 г перорального глюкозного навантаження це, зазвичай, потребує близько 25 г внутрішньовенної глюкози. Звідси випливає, що 2/3 спожитої глюкози видаляється з кровообігу завдяки механізму, що залежить від перорального шляху введення. Цей оціночний феномен назвали «утилізацією глюкози, опосередкованою шлунково-кишковим трактом» (GIGD, *gastro-intestinally mediated glucose disposal*) (17). Зрозуміло, що переважну роль у цьому грає стимуляція секреції інсуліну шлунково-кишковими гормонами, але певну роль може відігравати також, наприклад, пригнічена секреція глюкагону (що ще більше полегшуватиме засвоєння глюкози в печінці). Так, у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу без залишкової секреції інсуліну механізм GIGD може повністю виключатися, що дає підстави вважати, що, наприклад, блокування секреції глюкагону може бути важливим елементом у ланцюгу GIGD.

Утім, головне питання полягає в тому, які ж саме гормони відповідають за інкретиновий ефект. Зовсім скоро після відкриття Джоном Брауном (18) шлункового інгібіторного поліпептиду (ШПП; GIP) він разом з Джоном Дюпре встановили, що цей новий пептид здатний потужно підсилювати глюкозостимульовану секрецію інсуліну (19). Подальші дослідження підтвердили, що ШПП вивільняється під час перорального введення глюкози, і в ретельно спланованих експериментах з моделюванням (20) було встановлено, що ШПП цілком відповідає всім вимогам дії гормону-інкретину. Спочатку його виділили з огляду на інгібуючий вплив



на кислотну секрецію в ізольованих шлуночках (малих шлуночках) собак, але цей ефект не вдалося відтворити у фізіологічних умовах у людини (21), і поступово скорочення ШПП (шлунковий інгібіторний поліпептид) було змінено на ГПП – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид. Експерименти на тваринах вказували на користь засадничої функції ГПП як інкретинового гормону. Через це імунейтралізація антитілами проти ГПП значною мірою пригнічувала секрецію інсуліну, стимульовану перорально введеною глюкозою (22). Пізніше, після запровадження методів молекулярної біології та клонування рецептора ГПП, у мишей з делецією рецептора ГПП дійсно спостерігали зменшення інсулінової відповіді (23), хоча самий вплив на цю відповідь і на толерантність до пероральної глюкози був незначним. Проте, виявилось, що імунейтралізація у щурів не дозволяє досягти повного виключення інкретинового ефекту (24), а експерименти, в яких інкретиновий ефект порівнювали з реакцією ГПП на введення глюкози у людей, які перенесли різні варіанти резекції тонкої кишки, підтвердили, що інкретиновий ефект корелює не з реакцією ГПП і органозбереженням верхніх відділів тонкої кишки, а скоріше зі збереженням дистальних сегментів тонкої кишки (25). Ці дослідження вочевидь свідчили про існування іншого гормону-інкретину.

Тепер вчені зосередилися на «кишківниковому глюкагоні» (26). Більш давні дослідження вказували на те, що кишківник (принаймні слизова оболонка шлунку собак) продукує глюкагоноподібну гіперглікемічну речовину (27), і на додаток до цього, антисироватки, що вводилися для протидії глюкагонові (гормону, що продукується альфа-клітинами підшлункової залози), виявили ендокринні клітини, розсіяні по всій слизовій оболонці ШКТ (28). Проте накопичувалися імунохімічні свідчення та відмінності у фізико-хімічних властивостях, з огляду на які стало зрозумілим, що «кишківниковий глюкагон» не є ідентичним до панкреатичного глюкагону, структура якого була виведена вже у 1953 році (29). Це означає, що антитіла проти С-кінцевого фрагменту глюкагону не

даватимуть реакції з цими екстрактами, на відміну від тих, що спрямовані проти середніх послідовностей цього пептиду (30). Радіоімунологічні аналізи з антитілами останнього типу також виявляли секрецію речовин з глюкагоноподібною імунореактивністю (ГПП) після перорального введення глюкози, тоді як С-кінцеві антисироватки демонстрували знижені концентрації – уся ця картина відповідала залежності секреції панкреатичного глюкагону від рівня глюкози, що була показана в роботі Онеди (Ohneda; 31). Зрештою, було виявлено хімічну природу кишківникової ГПП. Виявлені два компоненти (менший з яких є фрагментом більшого), обидва з яких містять усю послідовність глюкагону (32, 33). Більший фрагмент містив 69 амінокислот, з яких залишки 33–61 відповідали послідовності глюкагону (34), тоді як більш коротка форма відповідала залишкам 33–69 (33, 35). Отже, менший фрагмент, для якого Домінік Батай (Dominique Bataille) запропонував привабливу назву «оксинтомодулін» з огляду на його передбачувану дію на власні залози шлунка (кислотопродукуючі, «оксинтні») (36), виявився, власне, С-кінцево-поширеною формою глюкагону. Більший фрагмент назвали гліцентином, оскільки Фінн Сундбі (Finn Sundby), який допоміг виділити цей пептид, вважав, що цей фрагмент містить 100 амінокислот, і тому об'єднав «GLI» (ГПП) з «cent» (сто) та додав «ін», щоб вказати на його гормональну природу (37). Згодом, з тих самих альфа-клітин підшлункової залози був виділений N-кінцевий фрагмент, що відповідав першим 30 амінокислотам гліцентину (споріднений з гліцентином панкреатичний поліпептид; СГПП), який, як було продемонстровано, вивільняється паралельно з глюкагоном (38). Через це було запропоновано вважати, що гліцентин являє собою принаймні фрагмент проглюкагона – гіпотетичного біосинтетичного попередника глюкагона. Зважаючи на це, проглюкагон проходитиме тканевоспецифічний, диференційований розвиток, який дає поштовх до формування глюкагону в підшлунковій залозі та гліцентину й оксинтомодуліну в так

званих L-клітинах кишківника – клітинах, з яких походить імунореактивність глюкагону. Гліцентин не впливав на ендокринний елемент підшлункової залози, тоді як оксинтомодулін виявляв виражену інсулінотропну активність (39), і тому був кандидатом на роль інкретинового гормону. У той час було дуже важко виміряти рівень саме оксинтомодуліну, і все через природну перехресну реактивність, яку б демонструвало будь-яке антитіло проти оксинтомодуліну по відношенні до глюкагону або гліцентину. Проте завдяки дослідженням із залученням хроматографічного аналізу оксинтомодуліну, що піддається екстракції з тканин, а також виділеного з периферичної крові (40) у поєднанні з дослідженнями його активності відносно секреції інсуліну, в кінцевому підсумку, було зроблено висновок, що мало ймовірно, аби цей пептид був тим самим прогнозованим другим гормоном-інкретином – і саме ця концепція продовжує наразі переважати (41).

З іншого боку, також було зрозуміло, що гліцентин не являє собою повну молекулу проглюкагону. Результати трансляційних досліджень у безклітинній системі показали, що проглюкагон значно більший за розміром, ніж гліцентин (42). Застосовуючи нові методи молекулярної біології, Кай Лунд (Kay Lund) у співпраці з Джоелом Хабенером (Joel

Habener) змогли вивести повну структуру проглюкагону у риб-вудильників на основі матеріалу, виділеного з їх компактного островкового органу, так званих тілець Брокмана (43, 44). Структура проглюкагону, виведена у цій роботі, була дійсно довшою і містила, крім глюкагону, схованого у послідовності, яка була дещо подібна до гліцентина, додаткову глюкагоноподібну послідовність [нещодавно був опублікований звіт про частину роботи з лабораторії Хабенера (45)]. Беручи до уваги ці результати, розпочалася справжня гонка за першість серед тих, хто зможе вивести структуру проглюкагону у ссавців. У 1983 році Грем Белл (Graeme Bell) опублікував амінокислотну послідовність білка, що складався зі 160 амінокислот, яка була виведена з послідовності мРНК, виділеної з бібліотеки острівцевих клітин хом'яка (46), а пізніше того ж року Белл з колегами також опублікували повну виведену ними структуру людського проглюкагону (47) (див. рис. 1). Виходячи з цього, було очевидно, що гліцентин дійсно являє собою увесь N-кінець проглюкагону. Однак залишкова частина цього попередника складалася не з одного, а з двох глюкагоноподібних структур в обрамленні пар залишків основних амінокислот – узгоджених ділянок розщеплення у нещодавно описаних прогормонах-конвертазах (48) (див. рис. 1). Кількома групами

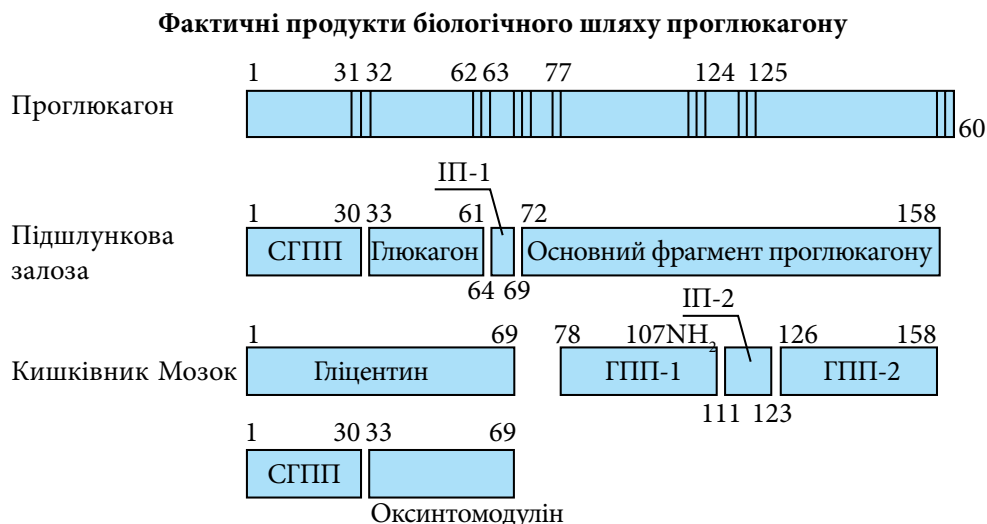


Рис. 1. Продукти процесингу проглюкагону

дослідників дуже швидко були синтезовані дві глюкагоноподібні послідовності, але ані перша, що відповідала ділянці послідовності проглюкагону з 72 по 108 залишки, ані друга, що відповідала ділянці послідовності проглюкагону зі 126 по 158 залишки (передбачалося, що останні дві С-кінцеві амінокислоти, обидві основні, будуть розщеплюватися під час обробки), не спричиняли жодного впливу на панкреатичну секрецію інсуліну (дуже давній позитивний висновок щодо інсулінотропного ефекту ділянки ПГ з 72 по 108 залишки за дуже високих концентрацій (10-7 моль/л) (49) не вдалося відтворити жодним іншим дослідникам). Однак нові результати зробили можливим пошук фактичних продуктів проглюкагона. Хольст (Holst) з колегами в Копенгагені створили антитіла проти пептидів, синтезованих відповідно до виведених послідовностей, і за допомогою радіоімунологічних аналізів вивчали частоту появи, принцип обробки та секрецію імунореактивних глюкагоноподібних пептидів (ГПП) з підшлункової залози та кишківника. Автори виявили, за аналогією до диференційної обробки N-кінцевої частини проглюкагону (=гліцентину), таку саму диференційну обробку також і решти частини проглюкагону (50), при цьому у підшлунковій залозі це призводило до утворення та секреції ОФПГ (45) (основного фрагмента проглюкагону), тоді як в кишківнику відбувалося як утворення, так і роздільне вивільнення імунореактивних ГПП-1 та ГПП-2. До аналогічних висновків дійшла Світлана Мойсова, яка працювала з Джоелем Хабенером (Joel Habener) у Бостоні (51). Через вже згадувану відсутність очевидної біологічної активності двох глюкагоноподібних пептидів, ця група вчених також використовувала імунохімічні аналізи для пошуку імунореактивних пептидів в екстрактах кишок свині та людини, використовуючи одночасно перфузовану свинячу підшлункову залозу у якості біопроби на інсулінотропну активність. Цей пошук призвів до виявлення пептиду з дуже високою інсулінотропністю (52, 53). Він виявився усіченою формою прогнозованого ГПП-1, що почи-

нався з залишку № 78 і, таким чином, розщеплювався в одноосновному сайті. Крім того, С-кінцевий Gly з передбачуваної послідовності використовувався у якості донора для амідації природного людського пептиду; таким чином, повною (людською) структурою виявився проглюкагон (78-107) амід (54). Синтетична репліка цього пептиду насправді виявилася потужно та активно інсулінотропною речовиною (53). Спостереження Світлани Мойсов у лабораторії Джоеля Хабенера також вказували на користь одноосновного розщеплення, а також на те, що отриманий синтетичний пептид, що відповідав проглюкагону (78-108), дійсно є інсулінотропною сполукою (55). У лабораторії Хольста також був виділений та секвенований природний ГПП-2, який, як було встановлено, відповідає ПГ (126-158) (56). Через первісне припущення, що ГПП-1 буде пептидом із 37 амінокислот, природну біологічно активну форму часто називали ГПП-1 (7-36) амідом (або просто ГПП-1), і на сьогодні саме це позначення залишається бажаним. Важливо відзначити, що у підшлунковій залозі утворюється невелика кількість (неактивного) проглюкагону (72-107) амиду, або ГПП-1 (1-36) амиду (57), це стало причиною появи помилкового припущення, що активний ГПП-1 у нормі також виробляється у залозі. Звіт про ці ранні напрацювання був нещодавно опублікований (45).

Несподівано, але відкриття ГПП-1 було зустрінено лише з помірним сплеском інтересу: дійсно, відкрили, власне, просто ще один інсулінотропний пептид з кишківника (на додаток до дев'яти вже відомих інсулінотропних пептидів). Крім того, ентузіасти інкретинових сполук відчували серйозне розчарування, коли, приблизно у той же час, було встановлено, що ГПП, хоча він і демонстрував високу інсулінотропість у здорових людей, виявився неефективним у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (58). Це трактувалося, як свідчення того, що недостатність бета-клітин при цукровому діабеті 2 типу, тобто нездатність клітин реагувати на надходження глюкози при належному збільшенні секреції інсуліну, буде справедливою і по від-

ношенні до інкретинових гормонів [цілком у відповідності до того, що показали експерименти Перлей і Кіпніса (7) і Наука та співавт. (Nauck et al.) (59) про втрату інкретинових ефектів при діабеті 2 типу]. Тим не менш, за допомогою перших радіоімунологічних аналізів було встановлено, що ГПП-1 (7-36) амід насправді секретується у кишківнику у відповідь на прийом глюкози (60), і вже незабаром в імітаційних (мімікрічних) експериментах був встановлений його потенціал у якості інкретинового гормону (61). Новий сплеск інтересу викликало відкриття того факту, що ГПП-1, на відміну від усіх інших інсулінотропних пептидів з кишківника (включаючи ГПП, але, що цікаво, не включаючи секретин), також є потужним інгібітором секреції глюкагону (62). Таким чином, цей новий пептид із кишківника міг впливати на рівень глюкози в крові двома способами: як стимулюючи глюкозоіндуковане вивільнення інсуліну, так і пригнічуючи секрецію глюкагону, і обидва ці механізми обмежували б продукцію глюкози в печінці, що є рушійним фактором розвитку гіперглікемії натще при цукровому діабеті 2 типу. Дійсно, у подальших дослідженнях з інфузіями фізіологічних об'ємів ГПП-1 було продемонстровано його інсулінотропний та глюкагоно-інгібіторний ефекти (на фоні концентрації глюкози натще!), а також зрозумілий наслідок цих ефектів – зменшення продукції глюкози в печінці у добровольців (63). Ці експерименти показали також, що хоча продукція глюкози блокувалася від початку, концентрація глюкози в плазмі крові знизилася лише на 0,5–1,0 ммоль/л, незважаючи на тривалу інфузію, оскільки інсулінотропний ефект ГПП-1 зникав паралельно із зниженням концентрації глюкози, що свідчить про залежність цих ефектів від присутності глюкози. І дійсно, у більш пізніх клінічних дослідженнях було продемонстровано, що, в контексті протидіабетичної дії ГПП-1, пригнічення секреції глюкагону є не менш важливим фактором, ніж стимуляція секреції інсуліну (64).

З огляду на подібність ГПП-1 з глюкагоном та оксинтомодуліном, доречно було

б подивитись на інші «глюкагоноподібні» шлунково-кишкові ефекти ГПП-1, і завдяки активним дослідженням у людей незабаром було встановлено, що ГПП-1 є фізіологічним і потужним інгібітором шлунково-кишкової секреції (як шлункової, так і підшлункової) та моторики (65), який має дуже сильний гальмівний вплив на випорожнення шлунку (66). Більшість (усі?) цих ефектів, ймовірно, реалізувалася шляхом гальмування еферентної активності блукаючого нерву (67, 68), через що у давніх дослідженнях з'являлися думки про потужну дію ГПП-1, обумовлену задньомозковими та гіпоталамічними механізмами. У повній відповідності до встановленої високої щільності L-клітин у дистальному відділі тонкої кишки, звідки виникає так званий «клубовий гальмівний механізм» (гальмування верхніх відділів шлунково-кишкового тракту дистальною стимуляцією), виявилось, що одним з гормонів, що спричиняє цей механізм (69), може бути саме ГПП-1, який надсилає гальмуючі сигнали до головного мозку та проксимального відділу ШКТ після надходження поживних речовин у дистальний відділ тонкої кишки. Наскільки в цей час у кровотоку збільшуються концентрації поживних речовин, настільки ж ГПП-1, шляхом стимуляції секреції інсуліну, сприяє відкладанню поживних речовин з гальмуванням подальшого їх споживання. Згідно цієї точки зору, глюкозоіндуковану інкретинову функцію здійснюватиме, переважно, розташований проксимально ГПП, тоді як ГПП-1 вступить в дію після надмірного споживання поживних речовин, що призведе до більш дистальної експозиції. Наразі вдалося остаточно розмежувати відносне значення двох гормонів – ГПП та ГПП-1 – для інкретинового ефекту в організмі людини. Інструментом, що зробив можливим досягнення цього прогресу, стала розробка специфічних та потужних антагоністів рецепторів ГПП-1 та ГПП (див. нижче), які можна було б використовувати у людей: ексендин(9-39) для рецептора ГПП-1 (70) та ГПП(3-30)NH<sub>2</sub> – для рецептора ГПП (71). В експериментах за участі здорових добровольців з вивчення подвій-

ного антагонізму при пероральному прийомі глюкози або прийомі змішаної їжі були виявлені очікувані додаткові ролі обох гормонів у постпрандіальних коливаннях рівнів глюкози, проте, якщо говорити про секрецію інсуліну, то видалення компонента ГПП при зводило до найбільш вираженого зниження секреції інсуліну, тоді як на секрецію глюкагону впливав лише компонент ГПП-1.

Незважаючи на розчарування місцем ГПП при цукровому діабеті 2 типу, настав час з'ясувати, чи матиме новий кандидат на інкретиновий гормон якісь ефекти у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Перше таке дослідження було проведено Гутняком та співавт. (Gutniak et al.; 72) у Стокгольмі. Дослідники вводили інфузії синтетичного ГПП-1 пацієнтам з діабетом як 1-го, так і 2-го типу і використовували «Біостатор» (одну з перших штучних підшлункових залоз), аби продемонструвати, що для нормалізації рівнів глюкози в крові на фоні інфузії ГПП-1 майже не потрібно вводити інсулін. Практично одночасно Наук та співавт. (Nauck et al.) показали, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та у відповідно підібраних контрольних учасників на фоні дещо гіперглікемічних умов клемп-тесту інфузії ГПП-1 викликали майже таку саму інсулінову відповідь (тоді як інфузії ГПП були неефективними) (73). У продовжених дослідженнях внутрішньовенні вливання ГПП-1 у трохи надфізіологічних кількостях дозволяли повністю нормалізувати концентрацію глюкози в плазмі крові натще у пацієнтів із тривалим цукровим діабетом 2 типу, що потрапили до лікарні через порушення глікемічного контролю (глюкоза натще – 13 ммоль/л) (74). Нормалізація супроводжувалася підвищенням рівнів інсуліну та зниженням плазмових концентрацій глюкагону, і обидва вони повернулися до початкових рівнів, тільки-но почала нормалізуватися концентрація глюкози, що відображає глюкозозалежність та безпеку (щодо гіпоглікемії) інфузії ГПП-1. Ці експерименти ознаменували початок ери лікування препаратів на основі ГПП-1.

Збережений інсулінотропний ефект ГПП-1 у пацієнтів з цукровим діабетом

2 типу може здатися несумісним з майже повною втратою інкретинового ефекту у цих пацієнтів (75). Подальші дослідження показали, що низькі фізіологічні концентрації ГПП-1 дійсно неефективні у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (76), тоді як збільшені, трохи надфізіологічні, дози [як ті, що використовували у своєму дослідженні Наук та співавт. (74)] насправді можуть нормалізувати чутливість бета-клітин до глюкози (77); на відміну від цього, ГПП залишається неактивним при цукровому діабеті 2 типу незалежно від дози (77). Молекулярне пояснення цієї різниці поки відсутнє.

Наприкінці 1980-х років дослідники почали шукати нові глюкагоноподібні пептиди у головному мозку, натхненні повідомленнями про імунореактивний глюкагон у певних нейронах мозку (78), зокрема в ядрі одинокого шляху. Ці нейрони також демонстрували імунореактивність по відношенні до ГПП-1 (79). На додаток, дослідження з вивчення особливостей зв'язування припускали наявність великої кількості рецепторів ГПП-1 не тільки в бета-клітинах в острівцях Лангерганса підшлункової залози, але і в головному мозку (80). У 1992 році Бернарду Торенсу (Bernard Thorens) вдалося клонувати єдиний рецептор ГПП-1 (81), і це дозволило перейти від вивчення характеру зв'язування ГПП-1 до дослідження рецепторної експресії, що підтвердило схему такої експресії в головному мозку (82, 83). Вірогідним трактуванням цих висновків було те, що рецептори у мозку були мішенями проєкцій нейронів з ГПП-1 в ядрі одинокого шляху в стовбурі головного мозку (84). Крім того, внутрішньомозковим введенням ГПП-1 через шлуночки у щурів вдавалося спричинити гальмування прийому їжі (85, 86). Але чи релевантні ці спостереження для периферичного ГПП-1? Чи може периферичний ГПП-1 досягати ядр у головному мозку, і що станеться внаслідок цього? Незабаром було продемонстровано, що протікання в гематоенцефалічному бар'єрі, особливо в area postrema (саме заднє поле гіпоталамуса), субфорнікальному органі, дозволяють ГПП-1 потрапляти в ці ділянки головного мозку.

ку (87), більше того, спостерігається щільна рецепторна експресія у цих ділянках, і це свідчить про те, що периферичний ГПП-1 може також впливати на головний мозок (80). У 1998 році було продемонстровано, що периферичні внутрішньовенні вливання фізіологічних кількостей ГПП-1 призводять до зниження апетиту та гальмування прийому їжі (88). Залишається незрозумілим, чи існує взаємозв'язок між центральним ефектом периферичного ГПП-1 та нейронами, що продукують ГПП-1 у стовбурі головного мозку, але вже зрозуміло, що одним із найважливіших ефектів периферичного ГПП-1 є регулювання прийому їжі завдяки його функції «клубового гальма».

Демонстрація рецептора ГПП-1 та його експресії на бета-клітинах, безумовно, узгоджувалася з його потужним інсуліно-тропним ефектом (89), і невдовзі вже було проведено велику кількість клітинних біологічних досліджень щодо його впливу на біологію бета-клітин (90). Отже, цей рецептор за своєю структурою виявився рецептором, зв'язаним з G-білком Gs-типу, що спричиняє продукцію цАМФ та активацію протеїнкінази A, і, як було показано пізніше, активацію ерас2 – білка обміну гуанінових нуклеотидів (91). У різних досліджених моделях ГПП-1 також демонстрував свою здатність стимулювати реплікацію бета-клітин [хоча це залежало від віку острівкових клітин (92)] та їх неогенез (від протокових попередників) (93), і, що важливо, ГПП-1 блокував апоптоз бета-клітин людини, індукований, наприклад, жирними кислотами або цитокінами (94). У сукупності ці спостереження вказували на те, що ГПП-1 може мати захисну дію на бета-клітини, що стало підґрунтям для надій на тривалій і, можливо, модифікуючий перебіг хвороби вплив ГПП-1 в терапії діабету. Наразі тривалі дослідження показали, що ефект від лікування є дійсно стійким (95), але чи можна це трактувати як захисний ефект на бета-клітин, поки незрозуміло.

Тим не менш, великий інтерес, вочевидь, викликало саме лікування діабету, але як же ж до цього підійти? Ефект від однократних

підшкірних ін'єкцій ГПП-1 був надзвичайно коротким за тривалістю (період напів-виведення пептиду у плазмі крові людини після внутрішньовенної ін'єкції становить близько 2 хвилин) (96). Пероральне введення навіть не розглядалося [а ефект від трансбукального введення був таким саме короткочасним (97)]. Тож, щоб дослідити, чи можливе взагалі тривале лікування із застосуванням ГПП-1, в одному дослідженні пацієнтам з ожирінням та тяжким цукровим діабетом 2 типу препарати ГПП-1 вводили у вигляді тривалої підшкірної інфузії протягом 6 тижнів (98). На щастя, тахіфілаксія не спостерігалася: терапія ГПП-1 знижувала показники глюкози натще та середні показники у плазмі крові на 4,3 та 5,5 ммоль/л, глікованого гемоглобіну – на 1,3 % і маси тіла – на 2 кг. Більше того, чутливість до інсуліну та функція бета-клітин, які оцінювалися за допомогою клемп-тесту, дуже помітно покращилися. Вкрай важливо, що не було зафіксовано жодних суттєвих побічних ефектів, що підтверджувало обґрунтованість концепції щодо терапії ГПП-1 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Відтепер стало зрозумілим, що терапія на основі ГПП-1 має величезний потенціал.

Звичайно ж, тривала підшкірна інфузія була не надто привабливим варіантом для практичного клінічного застосування, тому потрібно було щось з цим робити. Факт майже негайного розпаду ГПП-1 в організмі людини піднімав питання про механізми, які відповідали за це. Натхнені давніми дослідженнями німецького ензимолога Ментліна (Mentlein, 99) Дікон і Хольст (Deacon і Holst) встановили, що фермент дипептидилпептидаза-4 є саме тим ферментом, що відповідає за розпад ГПП-1 у плазмі крові (100), та продемонстрували, що цьому можна запобігти за допомогою інгібіторів цього ферменту. За аналогією до застосування інгібіторів АПФ для лікування артеріальної гіпертензії, і на підставі висновків клінічних досліджень, вони запропонували використовувати інгібітори ДПП-4 для терапії цукрового діабету 2 типу (101). У модельних експериментах на свинях дослідники показали, що введений

у вигляді інфузії ГПП-1 можна повністю захистити від розпаду, опосередкованого ферментом ДПП-4, і що цей захист призводить до помітного збільшення інсулінової реакції на глюкозу та ГПП-1 (102). Ці та інші дослідження дали поштовх клінічній розробці інгібіторів ДПП-4 для терапії діабету: так, у базовому дослідженні з метою перевірки обґрунтованості концепції, проведеному Арен (Ahren) з колегами у 2004 році, відзначалося, що вілдагліптин, розроблений дослідниками компанії «Новартіс», покращував рівень гемоглобіну А1с до цільового показника у 7 % протягом 1 року дослідження, тоді як у групі плацебо спостерігалось значне зростання цього показника (103). Клінічні аспекти, притаманні інгібіторам ДПП-4, які зараз використовуються в усьому світі для лікування діабету, обговорюватимуться Діконом, Арен та іншими дослідниками в інших матеріалах, присвячених цій дослідницькій темі.

Оскільки активність розщеплення ДПП-4 залежить від наявності передостаннього Pro або Ala на N-кінці поліпептидного ланцюга, аналоги ГПП-1 із замінами в цьому положенні мають бути захищеними, тоді як аналоги з Ser, Val або альфа-аміномасляною кислотою залишатимуться біологічно активними (104), а, отже, цю проблему можна було б легко вирішити. Проте вказані заміни подовжили період напіввиведення лише з 1,5 до 4–5 хвилин (104), причиною чого було швидка екстракція ГПП-1 у нирках (105) та, ймовірно, якісь інші ферментативні атаки (106). Вочевидь, для отримання клінічно ефективного аналога ГПП-1 потрібні були інші додаткові модифікації. Саме тут на сцену вийшов ексендин-4. Ексендин-4 – це пептид, виділений із слини (не отрути) отруйної ящірки жилатъе (*Heloderma Suspectum*) (107). Він складається з 39 амінокислот з 30 N-кінцевими залишками і має 53%-у гомологію з ссавцевим ГПП-1. Ексендин-4 – це не ГПП-1, що продукується в організмі жилатъе [у нього є власний ГПП-1 зі значно вищою гомологією, що узгоджується із висновком про те, що ця пептидна послідовність є високо консервативною

серед видів із 100% подібністю серед усіх наразі досліджених ссавців (108)], оскільки він, як не дивно, є повноцінним і потужним агоністом рецептора ссавцевого ГПП-1. Захоплюючи історія про те, як цей пептид рептилії потрапив на діабетичний ринок, раніше вже була описана (109). Ексендин-4 не чутливий до активності ДПП-4 і не екстрагується в нирках, а вільно фільтрується, завдяки чому тривалість внутрішньовенного періоду напіввиведення становить близько 30 хвилин. Після підшкірної ін'єкції відбувається адекватна експозиція цього пептиду протягом 5 годин (110), що є достатнім для клінічної активності, пов'язаної з прийомом їжі. Оскільки цей пептид, за аналогією до ГПП-1, потужно гальмує випорожнення шлунку, внаслідок його впливу звичайне підвищення глюкози в плазмі крові після прийому їжі повністю відсутнє (111). З огляду на це, була розроблена синтетична копія ексендину-4 – ексенатид – для клінічної терапії ЦД2 типу у вигляді двох ін'єкцій на день (110). Клінічні дослідження були задовільними, цей пептид був ухвалений до застосування і у 2005 році вийшов на фармацевтичний ринок як перший агоніст рецепторів ГПП-1. Далі на ринок був введений інший, трохи модифікований синтетичний варіант ексендину-4, ліксисенатид (112), призначений для застосування один раз на день, хоча дія та фармакокінетика обох пептидів були ідентичними. Другим агоністом ГПП-1, що вийшов на ринок [2009–10], став ліраглутид (113), який складається з ссавцевого ГПП-1, до якого був приєднаний ланцюг пальмітинової кислоти через лінкер, приєднаний до залишку Lys 26. Як і очікувалося з досвіду спостереження за таким самим ацильованим пептидом левеміром, наслідком цього було зв'язування з альбумінами крові, майже повне усунення етапу ниркової фільтрації, а також відносна резистентність ДПП-4. Період напіввиведення після підшкірної ін'єкції становив у цьому випадку близько 12 годин, препарат підходив для ін'єкції один раз на день, але під час хронічного лікування спостерігалася висока середня експозиція (114). Ефективність, особливо

щодо концентрації глюкози натще, цього аналога тривалої дії була, як і очікувалося, значно кращою. Біологічна активність, у тому числі по відношенню до інших мішеней (115), не зменшувалася, і ліраглутид, окрім того, був схвалений ще і для лікування ожиріння (116).

Завдяки ковалентному (альбіглутид, дулаглутид) або нековалентному (семаглутид) зчепленню з більшими за розміром молекулами з повільним кліренсом, пізніше були створені аналоги з ще більш тривалою активністю, тому наразі на ринку представлені кілька агоністів, які застосовуються один раз на тиждень. Ексенатид також випускається у формі препарату для застосування раз на тиждень – це депо, що вводиться підшкірно, з якого повільно вивільняється молекула діючої речовини. Найбільш радикальне рішення було розроблено компанією «Інтарсія», чий препарат «Ітка 650» містить ексенатид, що вводиться через осмотичний міні-насос, який за розміром не перевищує сірник, подібний до тих, що застосовуються для тварин, але здатний забезпечити постійне надходження ексенатиду протягом 6-12 місяців після підшкірної імплантації (117).

Окрім описаних вище ефектів ГПП-1, його аналоги тривалої дії у дослідженнях з вивчення віддалених серцево-судинних результатів показали свою здатність знижувати серцево-судинний ризик – поки що тільки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та серцево-судинним ризиком (95, 118, 119), але нові дані свідчать про те, що це може стосуватися також осіб, які не мають встановлених серцевих захворювань. Механізм такої дії поки не встановлений, але серцево-судинні ефекти стануть важливим аргументом на підтримку застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у майбутньому, які вже зараз, як правило, рекомендуються у якості терапії другої лінії після неефективного лікування метформіном (120).

### Внесок авторів

Автор підтверджує, що є єдиним автором цієї роботи, і власноруч затвердив її для друку.

*Вперше опубліковано: Holst JJ (2019) From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. Front. Endocrinol. 10:260. doi: 10.3389/fendo.2019.00260*

### Література

- Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J.* (1906) 1:28–36. doi: 10.1042/bj0010028
- Zunz E, LaBarre J. Contributions a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne de pancreas: relations entre les secretions externe et interne du pancreas. *Archs Int Physiol Biochim.* (1929) 31:20–44.
- LaBarre J. Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'incrépine. *Bull Acad R Med Belg.* (1932) 12:620–34.
- Heller H. Über das insulinotrope Hormon der Darmschleimhaut (Duodenin). *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (1935) 177:127–33.
- McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* (1964) II:20–1. doi: 10.1016/S0140-6736(64)90011-X
- Rehfeld JF. The origin and understanding of the incretin concept. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2018) 9:387. doi: 10.3389/fendo.2018.00387
- Perley M, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* (1967) 46:1954–62. doi: 10.1172/JCI105685
- Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia.* (1985) 28:565–73. doi: 10.1007/BF00281990
- Fahrenkrug J, Schaffalitzky De Muckadell OB, Kuhl C. Effect of secretin on basal- and glucose-stimulated insulin secretion in man. *Diabetologia.* (1978) 14:229–34. doi: 10.1007/BF01219421
- Creutzfeldt W. Entero-insular axis and diabetes mellitus. *Horm Metab Res Suppl.* (1992) 26:13–8:13–8.
- Nauck MA, Busing M, Orskov C, Siegel EG, Talartschik J, Baartz A, et al. Preserved incretin effect in type 1 diabetic patients with end-stage nephropathy treated by combined heterotopic pancreas and kidney transplantation. *Acta Diabetol.* (1993) 30:39–45. doi: 10.1007/BF00572873
- Lindgren O, Pacini G, Tura A, Holst JJ, Deacon CF, Ahren B. Incretin effect after oral amino acid ingestion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100:1172–6. doi: 10.1210/jc.2014-3865
- Lindgren O, Carr RD, Deacon CF, Holst JJ, Pacini G, Mari A, et al. Incretin hormone and insulin responses to oral versus intravenous lipid administration in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:2519–24. doi: 10.1210/jc.2011-0266
- Nauck MA, Homberger E, Siegel, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* (1986) 63:492–8. doi: 10.1210/jcem-63-2-492
- Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsboll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:737–45. doi: 10.1210/jc.2010-2435
- Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T, Volund A, Holst JJ, Krarup T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab.* (2012) 14:500–10. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x



17. Idorn T, Knop FK, Jorgensen M, Holst JJ, Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Gastrointestinal factors contribute to glucometabolic disturbances in nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* (2013) 83:915–23. doi: 10.1038/ki.2012.460
18. Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. *Monogr Endocrinol.* (1982) 24:III-XI, 1–88:III–88.
19. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab.* (1973) 37:826–8. doi: 10.1210/jcem-37-5-826
20. Nauck M, Schmidt WE, Ebert R, Strietzel J, Cantor P, Hoffmann G, et al. Insulinotropic properties of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in man: interactions with glucose, phenylalanine, and cholecystokinin-8. *J Clin Endocrinol Metab.* (1989) 69:654–62. doi: 10.1210/jcem-69-3-654
21. Maxwell V, Shulkes A, Brown JC, Solomon TE, Walsh JH, Grossman MI. Effect of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin-stimulated acid secretion in man. *Dig Dis Sci.* (1980) 25:113–6. doi: 10.1007/BF01308308
22. Lauritsen KB, Holst JJ, Moody AJ. Depression of Insulin Release by Anti-GIP Serum after Oral Glucose in Rats. *Scand J Gastroenterol.* (1981) 16:417–20. doi: 10.3109/00365528109181990
23. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1999) 96:14843–7. doi: 10.1073/pnas.96.26.14843
24. Ebert R, Unger H, Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoadsorption. *Diabetologia.* (1983) 24:449–54. doi: 10.1007/BF00257346
25. Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer JS. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol.* (1980) 15:833–40. doi: 10.3109/00365528009181538
26. Holst JJ. Extrapancreatic glucagons. *Digestion.* (1978) 17:168–90. doi: 10.1159/000198107
27. Sutherland EW, De Duve C. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem.* (1948) 175:663–74.
28. Orci L, Pictet R, Forssmann WG, Renold AE, Rouiller C. Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal mucosa of the rat. *Diabetologia.* (1968) 4:56–67. doi: 10.1007/BF01241034
29. STAUB A, SINN L, BEHRENS OK. Purification and crystallization of hyperglycemic glycogenolytic factor (HGF). *Science.* (1953) 117:628–9. doi: 10.1126/science.117.3049.628
30. Heding LG. Radioimmunological determination of pancreatic and gut glucagon in plasma. *Diabetologia.* (1971) 7:10–9. doi: 10.1007/BF02346248
31. Ohneda A, Aguilar-Parada E, Eisentraut AM, Unger RH. Control of pancreatic glucagon secretion by glucose. *Diabetes.* (1969) 18:1–10. doi: 10.2337/diab.18.1.1
32. Holst JJ. Evidence that glicentin contains the entire sequence of glucagon. *Biochem J.* (1980) 187:337–43. doi: 10.1042/bj1870337
33. Holst JJ. Evidence that enteroglucagon (II) is identical with the C-terminal sequence (residues 33–69) of glicentin. *Biochem J.* (1982) 207:381–8. doi: 10.1042/bj2070381
34. Thim L, Moody AJ. The primary structure of porcine glicentin (proglucagon). *Regul Pept.* (1981) 2:139–50. doi: 10.1016/0167-0115(81)90007-0
35. Bataille D, Tatemoto K, Gaspach C, Jornvall H, Rosselin G, Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Characterization of the peptide. *FEBS Lett.* (1982) 146:79–86. doi: 10.1016/0014-5793(82)80709-6
36. Bataille D, Coudray AM, Carlqvist M, Rosselin G, Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Isolation of the peptide. *FEBS Lett.* (1982) 146:73–8. doi: 10.1016/0014-5793(82)80708-4
37. Sundby F, Jacobsen H, Moody AJ. Purification and characterization of a protein from porcine gut with glucagon-like immunoreactivity. *Horm Metab Res.* (1976) 8:366–71. doi: 10.1055/s-0028-1093615
38. Moody AJ, Holst JJ, Thim L, Jensen SL. Relationship of glicentin to proglucagon and glucagon in the porcine pancreas. *Nature.* (1981) 289:514–6. doi: 10.1038/289514a0
39. Baldissera FG, Holst JJ, Knuhtsen S, Hilsted L, Nielsen OV. Oxyntomodulin (glicentin-(33–69)): pharmacokinetics, binding to liver cell membranes, effects on isolated perfused pig pancreas, and secretion from isolated perfused lower small intestine of pigs. *Regul Pept.* (1988) 21:151–66. doi: 10.1016/0167-0115(88)90099-7
40. Holst JJ. Molecular heterogeneity of glucagon in normal subjects and in patients with glucagon-producing tumours. *Diabetologia.* (1983) 24:359–65.
41. Holst JJ, Albrechtsen NJW, Gabe MBN, Rosenkilde MM. Oxyntomodulin: actions and role in diabetes. *Peptides.* (2018) 100:48–53. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.018
42. Patzelt C, Tager HS, Carroll RJ, Steiner DF. Identification and processing of proglucagon in pancreatic islets. *Nature.* (1979) 282:260–6. doi: 10.1038/282260a0
43. Lund PK, Goodman RH, Jacobs JW, Habener JF. Glucagon precursors identified by immunoprecipitation of products of cell-free translation of messenger RNA. *Diabetes.* (1980) 29:583–6. doi: 10.2337/diab.29.7.583
44. Lund PK, Goodman RH, Dee PC, Habener JF. Pancreatic preproglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1982) 79:345–9. doi: 10.1073/pnas.79.2.345
45. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* (2017) 127:4217–27. doi: 10.1172/JCI97233
46. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature.* (1983) 302:716–8. doi: 10.1038/302716a0
47. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature.* (1983) 304:368–71. doi: 10.1038/304368a0
48. Steiner DF, Smeekens SP, Ohagi S, Chan SJ. The new enzymology of precursor processing endoproteases. *J Biol Chem.* (1992) 267:23435–8.
49. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia.* (1985) 28:704–7. doi: 10.1007/BF00291980
50. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology.* (1986) 119:1467–75. doi: 10.1210/endo-119-4-1467
51. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem.* (1986) 261:11880–9.
52. Holst JJ, Orskov C, Schwartz TW, Buhl T, Baldissera F. Proglucagon 78–107, a potent insulinotropic hormone from the lower small intestine [Abstract]. *Diabetologia.* (1986) 29:549A.
53. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* (1987) 211:169–74. doi: 10.1016/0014-5793(87)81430-8
54. Orskov C, Bersani M, Johnsen AH, Hojrup P, Holst JJ. Complete sequences of glucagon-like peptide-1 from human and pig small intestine. *J Biol Chem.* (1989) 264:12826–9.
55. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide I (7–37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest.* (1987) 79:616–9. doi: 10.1172/JCI112855
56. Buhl T, Thim L, Kofod H, Orskov C, Harling H, Holst JJ. Naturally occurring products of proglucagon 111–160 in the porcine and human small intestine. *J Biol Chem.* (1988) 263:8621–4.
57. Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, Kofod H, Hartmann B, Orskov C. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem.* (1994) 269:18827–33.
58. Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ, Kuhl C, Madsbad S. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism.* (1987) 36:677–82. doi: 10.1016/0026-0495(87)90153-3
59. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* (1986) 29:46–52. doi: 10.1007/BF02427280
60. Orskov C, Holst JJ. Radio-immunoassays for glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2). *Scand J Clin Lab Invest.* (1987) 47:165–74. doi: 10.3109/00365518709168885
61. Kreymann B, Williams G, Ghatel MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet.* (1987) 2:1300–4. doi: 10.1016/S0140-6736(87)91194-9

62. Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology*. (1988) 123:2009–13. doi: 10.1210/endo-123-4-2009
63. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78–107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. (1994) 43:104–8. doi: 10.1016/0026-0495(94)90164-3
64. Hare KJ, Vilsboll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The Glucagonostatic and Insulinotropic Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Contribute Equally to its Glucose-Lowering Action. *Diabetes*. (2010). doi: 10.2337/db09-1414
65. Holst JJ. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab*. (1999) 10:229–34. doi: 10.1016/S1043-2760(99)00157-5
66. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. (1993) 38:665–73. doi: 10.1007/BF01316798
67. Wettergren A, Wojdemann M, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am J Physiol*. (1998) 275(5 Pt 1):G984–G992. doi: 10.1152/ajpgi.1998.275.5.G984
68. Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S, Stadil F, Holst JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7–36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut*. (1997) 40:597–601. doi: 10.1136/gut.40.5.597
69. Leyer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci*. (1995) 40:1074–82. doi: 10.1007/BF02064202
70. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39 [In Process Citation]. *Diabetes*. (1999) 48:86–93. doi: 10.2337/diabetes.48.1.86
71. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN, Sparre-Ulrich AH, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like Peptide-1 in healthy individuals. *Diabetes*. (2019). doi: 10.2337/db18-1123
72. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Anti-diabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus [see comments]. *N Engl J Med*. (1992) 326:1316–22. doi: 10.1056/NEJM199205143262003
73. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. (1993) 91:301–7. doi: 10.1172/JCI116186
74. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. (1993) 36:741–4. doi: 10.1007/BF00401145
75. Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. (2011) 34(Suppl. 2):S251–7. doi: 10.2337/dc11-s227
76. Hojberg PV, Zander M, Vilsboll T, Knop FK, Krarup T, Volund A, et al. Near normalisation of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. (2008) 51:632–40. doi: 10.1007/s00125-008-0943-x
77. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. (2003) 88:4897–903. doi: 10.1210/jc.2003-030738
78. Han VK, Hynes MA, Jin C, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Cellular localization of proglucagon/glucagon-like peptide I messenger RNAs in rat brain. *J Neurosci Res*. (1986) 16:97–107. doi: 10.1002/jnr.490160110
79. Salazar I, Vaillant C. Glucagon-like immunoreactivity in hypothalamic neurons of the rat. *Cell Tissue Res*. (1990) 261:355–8. doi: 10.1007/BF00318677
80. Goke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *Eur J Neurosci*. (1995) 7:2294–300. doi: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00650.x
81. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. (1992) 89:8641–5. doi: 10.1073/pnas.89.18.8641
82. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*. (1995) 358:219–24. doi: 10.1016/0014-5793(94)01430-9
83. Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, Thorens B, Blazquez E. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain. *J Neurochem*. (1996) 66:920–7. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66030920.x
84. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience*. (1997) 77:257–70. doi: 10.1016/S0306-4522(96)00434-4
85. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding [see comments]. *Nature*. (1996) 379:69–72. doi: 10.1038/379069a0
86. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, et al. Central administration of GLP-1 (7–36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol*. (1996) 271(4 Pt 2):R848–R856. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.4.R848
87. Orskov C, Poulsen SS, Moller M, Holst JJ. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes*. (1996) 45:832–5. doi: 10.2337/diab.45.6.832
88. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide 1 Promotes Satiety and Suppresses Energy Intake in Humans. *J Clin Invest*. (1998) 101:515–20. doi: 10.1172/JCI990
89. Gremlich S, Porret A, Hani EH, Cherif D, Vionnet N, Froguel P, et al. Cloning, functional expression, and chromosomal localization of the human pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor. *Diabetes*. (1995) 44:1202–8. doi: 10.2337/diab.44.10.1202
90. Fehmman HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev*. (1995) 16:390–410. doi: 10.1210/edrv-16-3-390
91. Kang G, Chepurny OG, Holz GG. cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II (Epac2) mediates Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release in INS-1 pancreatic beta-cells. *J Physiol*. (2001) 536(Pt 2):375–85. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0375c.xd
92. Dai C, Hang Y, Shostak A, Poffenberger G, Hart N, Prasad N, et al. Age-dependent human beta cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling. *J Clin Invest*. (2017) 127:3835–44. doi: 10.1172/JCI91761
93. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. (1999) 48:2270–6. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2270
94. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. (2004) 47:806–15. doi: 10.1007/s00125-004-1379-6
95. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. (2016) 375:311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
96. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7–36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships. *Diabetologia*. (1995) 38:720–5. doi: 10.1007/BF00401846
97. Gutniak MK, Larsson H, Heiber SJ, Juneskans OT, Holst JJ, Ahren B. Potential therapeutic levels of glucagon-like peptide I achieved in humans by a buccal tablet. *Diabetes Care*. (1996) 19:843–8. doi: 10.2337/diacare.19.8.843

98. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. (2002) 359:824–30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07952-7
99. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7–36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*. (1993) 214:829–35. doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x
100. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. (1995) 80:952–7.
101. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. (1995) 44:1126–31. doi: 10.2337/diab.44.9.1126
102. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide I in the anesthetized pig. *Diabetes*. (1998) 47:764–9. doi: 10.2337/diabetes.47.5.764
103. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. (2004) 27:2874–80. doi: 10.2337/diacare.27.12.2874
104. Deacon CF, Knudsen LB, Madsen K, Wiberg FC, Jacobsen O, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia*. (1998) 41:271–8. doi: 10.1007/s001250050903
105. Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol*. (1996) 271(3 Pt 1):E458–64. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.3.E458
106. Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, Deacon CF. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both involved in regulating the metabolic stability of glucagon-like peptide-1 in vivo. *Adv Exp Med Biol*. (2003) 524:303–12. doi: 10.1007/0-306-47920-6\_36
107. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. (1992) 267:7402–5.
108. Chen YE, Drucker DJ. Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem*. (1997) 272:4108–15. doi: 10.1074/jbc.272.7.4108
109. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia*. (2006) 49:253–60. doi: 10.1007/s00125-005-0107-1
110. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. (2005) 62:173–81. doi: 10.1093/ajhp/62.2.173
111. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (2001) 281:E155–61. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.1.E155
112. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. (2014) 16:769–79. doi: 10.1111/dom.12269
113. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*. (2000) 43:1664–9. doi: 10.1021/jm9909645
114. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. (2007) 30:1608–10. doi: 10.2337/dc06-2593
115. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. (2017) 19:216–27. doi: 10.1111/dom.12804
116. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. (2015) 373:11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892
117. Rosenstock J, Buse JB, Azeem R, Prabhakar P, Kjemis L, Huang H, et al. Efficacy and safety of ITCA 650, a novel drug-device GLP-1 receptor agonist, in Type 2 diabetes uncontrolled with oral antidiabetes drugs: the FREEDOM-1 trial. *Diabetes Care*. (2018) 41:333–40. doi: 10.2337/dc17-1306
118. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. (2017) 377:1228–39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
119. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. (2016) 375:1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
120. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. (2018) 41:2669–701. doi: 10.2337/dci18-0033
121. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors. *J Neurosci*. (2012) 32:4812–20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6326-11.2012
122. WHO. Guidelines on Second- and Third-Line Medicines and Type of Insulin for the Control of Blood Glucose Levels in Non-pregnant Adults With Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization (2018).
123. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with Type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. (2019). doi: 10.1001/jama.2019.2942
124. Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf*. (2018) 17:387–405. doi: 10.1080/14740338.2018.1444027

## Права пацієнтів з діабетом, які отримують інсулін

Кондрацька І. М.

*Люди, які хворіють на цукровий діабет і потребують лікування інсуліном, мають право отримувати необхідні лікарські засоби та медичні вироби як соціальну підтримку. Препарати для хворих, що потребують інсулінотерапії фінансуються з двох основних джерел – державного і місцевих бюджетів. Також фінансування може надходити й з інших джерел, не заборонених законодавством.*

Останніми роками система забезпечення пацієнтів інсуліном, як і вся система медичного обслуговування, зазнає значного реформування. Реформи розроблялися з 2014 року, реально розпочалися з 2018 року і триватимуть ще декілька років – вони охоплюють усю сферу охорони здоров'я, принципово змінюють усі підходи до надання медичних послуг населенню. Для цього Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України, спираючись на експертну допомогу українських і міжнародних фахівців, розробило низку основоположних нормативно-правових актів, які започатковують структурні зміни системи охорони здоров'я. Ідеться, зокрема, про Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», який дає можливість запровадити новий ефективний механізм фінансування галузі охорони здоров'я через оплату наданих пацієнтам медичних послуг у межах гарантованого державою рівня за принципом «гроші йдуть за пацієнтом».

### Як було раніше

Попередня схема забезпечення інсуліном полягала в тому, що області отримували цільові субвенції з державного бюджету. Обласні управління охорони здоров'я проводили тендер, купували інсулін і роздавали його

лікарям-ендокринологам. Ендокринологи видавали інсулін пацієнтам.

Цей механізм мав чимало недоліків. По-перше, формування потреби було неточним, адже не існувало об'єктивного механізму обліку пацієнтів. Складені лікарями списки інсулінозалежних пацієнтів були розрізнені, неточними, з помилками в паспортних даних і дублюваннями, коли деякі пацієнти були зареєстровані одночасно у декількох лікарів. Перевірити існування деяких пацієнтів було неможливо.

По-друге, схеми закупівель інсуліну не виключали корупційної складової. До того ж, інсуліни могли закуповувати за завищеними цінами і з інших причин – зокрема, з суто ринкових або якихось інших міркувань. Як результат, ціни закупівлі препаратів інсуліну суттєво різнилися від регіону до регіону. Нерідко траплялися затримки постачання препаратів внаслідок оскаржень процедур закупівель або несвоечасного проведення закупівель. Мав місце й лобізм, коли певні виробники інсуліну в той чи інший спосіб через тендер могли просувати свою продукцію. Також був відсутній реальний механізм контролю фактичного розподілення препаратів. Отже, закупівлі були неоптимальними, а система в цілому – недосконалою, бо державні кошти витрачалися неефективно й у результаті потерпали отримувачі послуг – пацієнти з інсулінозалежним діабетом.

Складалася ситуація, коли людину, що потребувала інсулінотерапії, буквально ста-

Кондрацька І. М., к. мед. н., доцент

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра діабетології

вили перед фактом, пропонуючи тільки той інсулін, що закупили на місцевому рівні.

### Реєстр пацієнтів — якісно новий крок у забезпеченні пацієнтів інсуліном

У 2016 році МОЗ запровадило електронний Реєстр пацієнтів, які потребують інсулінотерапії, а з 1 січня 2017 року – систему реімбурсації препаратів інсуліну. Із запровадженням Реєстру пацієнтів потребу в ліках розраховують за його даними. Реєстр пацієнтів – це добре захищена електронна система, що працює в режимі онлайн. Вона бездоганно організована і зручна для користування. Реєстр містить інформацію про кожного лікаря-ендокринолога, що веде пацієнтів з цукровим діабетом; кожного пацієнта; кожну аптеку, де можна отримати препарат інсуліну, а також про кожен виписаний рецепт.

Кожен користувач Реєстру бачить у ньому лише ту інформацію, яка стосується тільки його. Аптечний провізор, користуючись електронним Реєстром, бачить лише прізвище людини і рецепт – тобто тільки ту інформацію, якої він потребує, щоб видати пацієнтові препарат. Лікар бачить лише дані своїх пацієнтів, а не пацієнтів інших лікарів. Стороння людина не може дізнатись про те, у якого лікаря лікується той чи інший пацієнт, який інсулін він приймає і в якій аптеці його купує. Тобто вся інформація, що міститься в Реєстрі, є добре захищеною з погляду цільового призначення.

Реєстр дає змогу ефективно контролювати кількість облікових пацієнтів. Неправильно внесений пацієнт не може бути ідентифікований і знайдений, тож лікарі мусять вносити пацієнта один раз і правильно. Реєстр охоплює дані всіх областей України, що суто технічно унеможливує повторне внесення даних одного пацієнта.

Після кожного прийому лікар вносить до Реєстру інформацію про огляд пацієнта, наявні ускладнення і показники глікованого гемоглобіну, які будуть впливати на призначення видів та форм інсуліну. Це дозволяє контролювати те, який саме інсулін і чому призначені лікарем кожному окремому пацієнту, і зменшує можливості маніпуляцій з видами препаратів. Крім того, це дає змогу формувати потребу не раз на рік, а динаміч-

но, що важливо для пацієнтів, які впродовж року можуть декілька разів змінити вид інсуліну. Розраховувати потребу в інсулінах можна не тільки за обліковими даними пацієнтів, а ще й за даними про отримані ними рецепти.

Та головне – те, що Реєстр пропонує якісно вищий рівень забезпечення прав пацієнта і закладає надійну основу для здорових стосунків між пацієнтом і лікарем. Пацієнт нарешті почав отримувати те, що йому потрібно, і отримує це своєчасно і в тому обсязі, якого потребує.

Важливо, що Реєстр дає змогу державі уникнути необґрунтованих закупівель на десятки мільйонів гривень. А це означає, що шанси стабільного й безперервного отримання пацієнтом життєво потрібних йому препаратів інсуліну високої якості суттєво підвищуються.

Всі області України вже перейшли на користування єдиним Реєстром і працюють за процедурою відшкодування вартості препаратів інсуліну.

### Реформа на місцях

Ще 2016 року МОЗ України доручило своїм регіональним управлінням розробити й подати на затвердження до обласних (міських) державних адміністрацій комплексні регіональні програми та заходи щодо діагностики, лікування, зокрема заходи щодо контролю ендокринологічних захворювань, у тому числі цукрового діабету. В деяких областях нині вже діють регіональні програми, які передбачають додаткові заходи за рахунок обласних та місцевих бюджетів для забезпечення якісної медичної допомоги хворим на цукровий діабет.

Впровадження системи відшкодування вартості препаратів інсуліну дає змогу перш за все забезпечити безперебійний доступ хворих на цукровий діабет до життєво необхідних препаратів інсуліну та запровадити в Україні механізм соціальної підтримки пацієнтів, ефективність якого доведено багаторічним досвідом багатьох розвинених країн.

Програма відшкодування вартості ліків не могла б працювати без електронного Реєстру пацієнтів, що потребують інсулінотерапії. Після того як запрацював Реєстр,

облік кількості таких пацієнтів та кількості тих чи інших видів інсуліну став набагато прозорішим.

За даними МОЗ, 2018 року в аптечних закладах України за рецептами препарати інсуліну отримав 161 691 пацієнт (тоді як загалом на початок 2018 року було заявлено 218 361 пацієнта, тож різниця між кількістю заявлених і та фактичних пацієнтів становила 56 670 осіб). Різниця в заявленій і фактичній кількості пояснюється хибними попередніми даними. За інформацією, наданою адміністратором реєстру, станом на 31 травня 2018 р. до Реєстру підключено користувачів 1-го, 2-го та 3-го рівнів усіх регіонів України.

### Сучасні виклики

Нині і лікарська спільнота, і спеціалісти з питань охорони здоров'я, і активісти громадських та пацієнтських організацій одноставні в своїй думці: запровадження системи відшкодування вартості препаратів інсуліну стало одним із найбільш успішних реформаторських проектів у сфері охорони здоров'я.

Українські лікарі-діабетологи наголошують на важливості того, щоб пацієнти із цукровим діабетом проходили навчання і усвідомлювали, наскільки критичне значення має належний контроль рівня цукру в крові. Наразі, реімбурсація інсулінів привернула увагу і лікарів-ендокринологів і пацієнтів до такого показника, як глікозильований гемоглобін. Це простий і доступний аналіз, який дозволяє оцінити наскільки ж ефективним є підібране лікування для даного пацієнта.

Нині на часі такі завдання, як-от відкриття шкіл для пацієнтів на ланці амбулаторної допомоги, а не у стаціонарних умовах; відкриття кабінетів профілактики розвитку діабетичної стопи.

Відповідно до світової тенденції щодо лікування цукрового діабету 2-го типу дедалі більше пацієнтів з цим захворюванням потребують інсулінотерапії. Зокрема, в цивілізованих країнах нині приблизно 30 % пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу отримують інсулінотерапію. Натомість в нашій країні доволі низькі показники досягнення адекватного глікемічного контролю, хоча сучасна діабетологія пропонує достатньо

широкі можливості впливу на перебіг захворювання. Однією з причин такої ситуації є невчасна зміна стратегії лікування пацієнтів, в тому числі стосовно запровадження інсулінотерапії. В Україні інсулінотерапію отримують лише 11-15 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Основна причина такого низького показника – інертність лікарів щодо інтенсифікації цукрознижуючої терапії та абсолютно невиправданий страх самих пацієнтів перед інсулінотерапією. Насправді існує гостра потреба більш інтенсивно застосовувати не лише таблетовані препарати для зниження рівня цукру крові, але й своєчасно призначати пацієнтам інсулін.

Статистичні дані свідчать, що в нашій країні не всі громадяни, які мають право отримувати інсулін від держави, звертаються за ним. В деяких випадках це може свідчити про нехтування пацієнтами призначеного лікування, та все ж найчастіше маємо справу з поганою обізнаністю деяких пацієнтів зі своїми правами.

Найголовніше для пацієнта – своєчасно і без бюрократичних перешкод отримувати життєво необхідний для нього препарат – інсулін. Раніше здоров'я пацієнта і наявність інсуліну залежали від того, чи своєчасно було проведено тендер, чи був цей тендер прозорим і неупередженим, а також від місцевих політичних суперечок або кон'юнктури. Крім того, пацієнт міг отримати тільки ті інсуліни, які закупили чиновники обласного рівня. Підхід, коли між пацієнтом і лікарем, між хворобою і одужанням стояли департаменти, тендерна процедура, комерція, був визначально хибним. Адже життя і здоров'я пацієнта не має залежати від ринкових тенденцій, корупційних схем, тендерних процедур і часових графіків закупівель і постачання. Роками і активісти, і медичні експерти домагалися того, щоб цю неправильну за своєю суттю схему було змінено. Нарешті запровадження Реєстру та реімбурсації допомогло позбутися всіх цих проблем.

### Хто фінансує закупівлю препаратів інсуліну?

Препарати інсуліну закуповують за кошти центрального і місцевого бюджетів. Держава-

ва за рік покриває більшу частину потреби в інсулінах з державного бюджету, решту мають профінансувати органи місцевого самоврядування зі своїх бюджетів. Державний бюджет ніколи не покривав 100% потребу в забезпеченості пацієнтів інсулінами, та кошти на забезпечення пацієнтів препаратами інсуліну щороку збільшуються. З 2014 року після старту децентралізації всі гроші лишаються в місцевих бюджетах. Кінцевим розпорядником всіх коштів на інсуліни є органи місцевого самоврядування. Також фінансування може відбуватися за рахунок інших джерел, не заборонених законодавством – скажімо, як благодійна допомога.

Відшкодування вартості препаратів інсуліну тепер відбувається на рівні не вище референтної ціни. Це унеможливує маніпуляції з цінами закупівель та дозволяє досить точно формувати бюджети.

### Найвні проблеми на місцевому рівні

З державного бюджету гроші на інсуліни надаються вчасно і щороку ці суми зростають. Утім чимало пацієнтів скаржаться, що в аптеках їм не видають інсуліни. В чому ж проблема? Тут важливо розуміти: немає проблеми з відсутністю препаратів інсуліну в аптеках. Переважна більшість проблем з нібито відсутністю інсулінів сьогодні виникають саме через те, що **місцева влада не відшкодовує аптекам вартість потрібних пацієнтам препаратів.**

Забезпечення інсулінами на місцях є важливим завданням і відповідальністю місцевої влади. Громадяни мають вимагати від місцевих органів самоврядування, що їх вони обирають на місцях, ефективного бюджетного планування та розподілу фінансування для безперервного забезпечення пацієнтів інсулінами.

Утім залишається юридично не врегульованим питання про те, чи є обов'язковою вимогою закону участь місцевих бюджетів у закупівлі препаратів для хворих на діабет і якою має бути їхня частка фінансування. Представники місцевої влади часто нарікають, що МОЗ не визначив правила фінансування

цієї статті витрат. Тут відкривається простір для діяльності пацієнтських об'єднань, які відстоюють права людей з цукровим діабетом. Домогтися однозначних і чітких формулювань законів і регуляторних документів – важливе завдання для активістів, що дбають про якнайширше задоволення потреб пацієнтів з цукровим діабетом.

### Хто має право безоплатно отримувати препарати інсуліну?

Безоплатно певний вид і форму випуску препаратів інсуліну можуть отримати категорії хворих на діабет, зазначені у пунктах 1-9 Додатку до Постанови КМУ від 23 березня 2016 року № 239 “Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну”.

Обов'язкова умова нової системи – встановити, до якої категорії належить хворий на цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. Як стверджує МОЗ України, ключовим показником ефективності призна-

ПЕРЕЛІК  
категорій хворих на діабет для відшкодування вартості препаратів інсуліну

	Категорія хворих на діабет, яким призначається певний вид і форма випуску препарату інсуліну	Вид препарату інсуліну	Відшкодування
1.	Дорослі, у яких діагноз цукрового діабету встановлено після 18 років	інсулін людини (флакони)	повне відшкодування
2.	Дорослі, які хворіють на цукровий діабет з дитинства	інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
3.	Учні загальноосвітніх навчальних закладів та здобувачі вищої освіти	інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
4.	Хворі на діабет із станом, за якого зір з корекцією становить менше 0,4 на око, що краще бачить	інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
5.	Хворі на діабет з наявністю алергії на препарат інсуліну (зафіксованої в умовах спеціалізованого ендокринологічного стаціонару)	інсулін людини (флакони, картридж) або аналог інсуліну (флакони, картридж, шприц-ручка)	
6.	Діти віком до 18 років та вагітні	інсулін людини або аналог інсуліну (картридж, шприц-ручка)	

	Категорія хворих на діабет, яким призначається певний вид і форма випуску препарату інсуліну	Вид препарату інсуліну	Відшкодування
7.	Хворі на діабет, які отримували препарати – аналоги інсуліну у віці до 18 років, за наявності задовільної компенсації захворювання (HbA1c менше 7,5 відсотка)*	аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	
8.	Дорослі, які отримували раніше безперервне лікування препаратами – аналогами інсуліну. У разі лікування не менше 1 року рівень HbA1c має становити менше 7,5 відсотка*	аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	
	Дорослі, які отримували препарати – аналоги інсуліну та мають рівень HbA1c більше 7,5 відсотка, але при попередньому лікуванні препаратами інсуліну людини мали часті гострі ускладнення цукрового діабету (тяжкі гіпоглікемічні стани)*	аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	
9.	Дорослі, які отримували раніше безперервне лікування препаратами інсуліну людини у картриджі. У разі лікування не менше 1 року рівень HbA1c має становити менше 7,5 відсотка*	інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
10.	Дорослі, у яких діагноз цукрового діабету встановлено після 18 років і яким лікарями, що ведуть хворих на діабет та мають право призначати препарати інсуліну, призначено препарат інсуліну людини у флаконі та за бажанням готові співфінансувати вартість препарату інсуліну людини у картриджі, шприц-ручці	інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	часткове відшкодування
11.	Дорослі, яким лікарями, що ведуть хворих на діабет та мають право призначати препарати інсуліну, призначено препарат інсуліну людини, які не мають протипоказань до лікування препаратами – аналогами інсуліну та за бажанням готові співфінансувати вартість препарату – аналогу інсуліну	аналог інсуліну (картридж, шприц-ручка)	

**Примітки:** \* Протягом першого року впровадження постанови у зазначеній категорії хворих на діабет допускається рівень HbA1c не вище 8 відсотків. У пацієнтів старше 65 років з двома та більше макросудинними подіями в анамнезі (інфаркт міокарда та/або інсульт), інструментально підтвердженими ЕКГ та/або МРТ/КТ головно-го мозку, допускається рівень HbA1c не вище 8,5 відсотка.

ченого пацієнтам із цукровим діабетом лікування препаратами інсуліну є рівень глікованого гемоглобіну в крові – адже саме контроль цього показника дає змогу своєчасно запобігти загрозливим ускладненням цукрового діабету.

### Яким категоріям пацієнтів не повністю відшкодуватиметься вартість препаратів інсуліну?

Вартість препаратів інсуліну відшкодуватиметься лише частково тим дорослим пацієнтам, які отримують інсулін у картриджній формі або аналог інсуліну і за цього режиму не досягають цільового значення глікованого гемоглобіну (компенсації захворювання). Їм буде запропоновано доплатити певну суму грошей, якщо вони погодяться виступити співплатником за отриманий інсулін. Або вони можуть отримати безкоштовно інсулін людини у флаконі.

### Як пацієнт може отримати інсулін безкоштовно?

Схема отримання інсуліну тепер проста і зручна. Пацієнт приходить на прийом до свого лікаря-ендокринолога за місцем проживання/обліку і той призначає препарат, якого потребує саме цей конкретний пацієнт. При цьому лікар відмічає пацієнта в реєстрі і видає електронний рецепт, за яким пацієнт отримує в аптеці препарати інсуліну. Строк дії рецепту становить 30 календарних днів з моменту його видачі.

Далі пацієнт іде в аптеку і там безкоштовно або з невеликою доплатою отримує ліки. Якщо в цій аптеці немає потрібного інсуліну, пацієнт іде в іншу і бере його там.

### В яких аптеках пацієнти можуть отримати інсулін?

Перелік аптек, де можна отримати препарати інсуліну, визначають місцеві управління ОЗ відповідно до укладених договорів. З цим переліком можна ознайомитися у закладах охорони здоров'я за місцем диспансерного обліку пацієн-



## Як безкоштовно отримати інсулін?

МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ

- 1. Пацієнт приходить до лікаря.**
- 2. Лікар виписує паперовий та електронний рецепти.**

Рецепти виписуються згідно з реєстром пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, який ведеться МОЗ України, на рецептурних бланках форми №1.
- 3. Пацієнт із рецептом звертається до визначеної аптеки.**

Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я визначають перелік аптек відповідно до укладених договорів. Дізнатися про них можна в лікувальному закладі за місцем проживання.
- 4. Аптека видає інсулін безкоштовно або з доплатою.**

Пацієнтам, яким інсулін призначено вперше та в яких немає медичних показань до призначення інсуліна у картриджі або інсулінових аналогів, але які наполягають на отриманні саме цих видів інсуліну, буде запропоновано доплатити певну суму грошей (співплатити).
- 5. Пацієнт здає аналіз HbA1c двічі на рік і звертається з результатами до лікаря, щоб надалі отримувати інші форми інсуліну безкоштовно.**

Якщо рівень глікованого гемоглобіну менший за 7,5% (у перший рік пілотного проекту допускають рівень, не вищий за 8%), через 1 рік лікування пацієнта почнуть забезпечувати препаратами інсуліну (картридж, шприц-ручка, аналог інсуліну) безкоштовно.

MOZ.GOV.UA FB.COM/MOZ.UKR

## Як держава фінансує забезпечення аптек інсуліном?

**ГРОШІ ДЕРЖАВИ на інсулін** → **Департамент/управління охорони здоров'я ОДА** ← **ГРОШІ ОБЛАСТІ на інсулін**

**613 726 200 грн.**  
закладено у держбюджеті для придбання інсуліну в 2017 р.

**розподіляє гроші**

↓

**Додаткові гроші з місцевих бюджетів\***

↓

**Підрозділи з питань охорони здоров'я РДА та ОТГ** → **АПТЕКА**

Аптеки подіють завіт про препарати інсуліну та отримують відшкодування за них протягом 15 днів

\*У разі потреби місцеві ради мають право розподілити цільові видатки, які передбачені в обласних бюджетах для лікування хворих на цукровий та нецукровий діабет, між місцевими бюджетами адміністративно-територіальних одиниць області.

та або в структурних підрозділах з питань охорони здоров'я.

### **Що робити, якщо ви не отримуєте інсулін?**

У такому випадку вам слід звернутися за роз'ясненням до структурного підрозділу з питань охорони здоров'я відповідної обласної чи міської державної адміністрації, або ж з письмовою заявою до Міністерства охорони здоров'я України, чи залишити заяву за допомогою урядової гарячої лінії 15-45 чи гарячої лінії МОЗ України 0 800 801 333.

Також ви маєте право звернутися в приймальню громадян МОЗ України та записатися на особистий прийом громадян до медичного департаменту.

### **Які офіційні документи регламентують питання відшкодування вартості препаратів інсуліну?**

Порядок відшкодування вартості препаратів інсуліну визначається Постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 239 «Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну».

З 01.01.2019 р. здійснюється безоплатний і на пільгових умовах випуск лише тих лікарських засобів (для лікування пацієнтів з цукровим діабетом), які включені до Національного переліку основних лікарських засобів (цей перелік затверджений Постановою КМУ від 25.03.2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення»).



# WELL

здоровий



Передплатний індекс **98037**

Детальніше на **well-club.org**

Долучайтесь у Facebook (**facebook.com/WellClubUa**)

**ЖУРНАЛ ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ!**

## Менеджмент дефіциту вітаміну D – актуальні рекомендації клінічних настанов

Бобрик М. І., Резніченко В. М.

*Дефіцит вітаміну D є важливою проблемою охорони здоров'я, яка без відповідних профілактичних заходів може поширюватись внаслідок постійних змін способу життя, несприятливих харчових звичок, а також обмеженого постачання вітаміну D із природних джерел (харчування, інсоляція). Менеджмент дефіциту вітаміну D має бути пріоритетним для лікарів усіх спеціальностей.*

### Причини виникнення дефіциту вітаміну D

**80-100 % потреби у вітаміні D забезпечується за рахунок синтезу в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання спектра B** (довжина хвилі 218-315 нм). У регіонах понад 35° північної широти (в тому числі, в Україні) синтез недостатньо ефективний у період з жовтня до березня, в Польщі синтез вітаміну D в шкірі може бути ефективним лише з травня по вересень, між 10:00 та 15:00, тобто в умовах, які забезпечують відповідний кут сонячного світла, температуру повітря, що сприятливі для засмаги, та переважно безхмарну погоду. У таких умовах опромінення не менше 18 % поверхні тіла (непокриті передпліччя та нижні кінцівки) протягом приблизно 15 хв має становити половину мінімальної еритемної дози (MED; 1 MED призводить до легкої рожевості шкіри) та може призвести до природного синтезу вітаміну D у кількості, еквівалентній 2000-4000 МО/добу. Опромінення майже 100 % поверхні тіла дорослої людини може дати 10 000 МО/добу вітаміну D. На даний час відсутні повідомлення, які б свідчили про ризик отримання токсичних кількостей вітаміну D після надмірного

го впливу сонячних променів (принаймні, у здорових осіб). Це пояснюється тим, що можливий надлишок вітаміну D і превітаміну D фотодеградує (ізомеризується) до неактивних метаболітів.

**Лише до 20 % від необхідної кількості вітаміну забезпечується внаслідок споживання продуктів харчування.** У харчових продуктах тваринного походження (риба, меншою мірою – яєчний жовток, сир, молоко) домінуючою формою вітаміну D є холекальциферол (вітамін D3), а рослинного походження та у грибах – ергокальциферол (вітамін D2). Оцінка харчових звичок та складу їжі у різних груп населення показала, що, **коли джерела вітаміну D, такого як синтез в шкірі, не вистачає, навіть різноманітне і збалансоване харчування не може вважатися таким, що відповідає повній потребі у вітаміні D.** Тому прийом препаратів вітаміну D відіграє вирішальну роль у підтримці оптимальних результатів для здоров'я.

Існують різні програми фортифікації в регіонах світу, залежно від політики охорони здоров'я та урядових стратегій та дотепер не застосовувалася саме харчова фортифікація, внаслідок чого спостерігається пандемія дефіциту вітаміну D. **В Україні 81,8 % дорослого населення мають гостру нестачу вітаміну D в організмі, 13,6 % – недостатню кількість, і лише у 4,6 % українців рівень вітаміну D відзначається у нормальній кількості** (Поворознюк В. В., 2016 р.)

Бобрик М., к. мед. н.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, кафедра ендокринології

Резніченко В.

ДЗ "Поліклініка №2" ДУС

Таблиця 1. Фактори ризику дефіциту вітаміну D

Особи, які перебувають під дією факторів, що впливають на синтез вітаміну D у шкірі	Пацієнти, які мають патологічні стани, що збільшують ризик дефіциту вітаміну D
<p>-проживають в регіонах вище 35° північної широти (синтез вітаміну D в шкірі не є ефективним у період з жовтня по березень), в тому числі Україна, потребують збільшення часу експозиції, необхідного для досягнення достатньої кількості вітаміну D (підвищена хмарність, інтенсивна пігментація шкіри, похилий вік, надмірне використання сонцезахисної косметики);</p> <p>-мають наявні інші причини (тривале перебування у приміщенні, хронічні захворювання, що заважають активному відпочинку, фобії як раку шкіри, так і старіння шкіри).</p>	<p><b>Ендокринні розлади:</b> гіпер- та гіпопаратиреоз, гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет 1 типу, дефіцит гормону росту, анорексія та аутоімунні полігландулярні синдроми;</p> <p><b>Захворювання обміну речовин:</b> цукровий діабет 2 типу, ліпідні порушення, ожиріння і метаболічний синдром;</p> <p><b>Серцево-судинні захворювання:</b> артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця;</p> <p><b>Аутоімунні захворювання:</b> колагенові захворювання, ревматоїдний артрит, аутоімунні захворювання шкіри, цукровий діабет 1 типу та хвороба Хашімото;</p> <p><b>Захворювання печінки:</b> печінкова недостатність, холестаза, посттрансплантаційний стан і безалкогольна жирова хвороба печінки;</p> <p><b>Вагітні та годувальниці;</b></p> <p><b>Порушення кальцієво-фосфорного метаболізму:</b> порушення кальцеїмії, кальціурії, фосфатемії, фосфатурії, гіпофосфатазії та гіперфосфатазії;</p> <p><b>Захворювання нирок:</b> ниркова недостатність, посттрансплантаційний стан і нефрокальциноз;</p> <p><b>Порушення соматичного розвитку:</b> низькорослість, високорослість, ожиріння, кахексія;</p> <p><b>Хронічне лікування з використанням деяких препаратів:</b> глюкокортикоїди, кетоконазол, антиретровірусні, антиепілептичні;</p> <p><b>Порушення опорно-рухового апарату:</b> рахіт, остеомалія, остеопороз, болі в кістках, деформації кісток, постуральні дефекти, рецидивуючі низькоенергетичні переломи та асептичний остеоонекроз;</p> <p><b>Захворювання нервової системи:</b> церебральний параліч, хронічна іммобілізація, аутизм, розсіяний склероз, епілепсія, напади невідомої етіології, міопатія і м'язова дистрофія;</p> <p><b>Затримка розвитку:</b> затримка психомоторного розвитку та інтелектуальна недостатність;</p> <p><b>Мальдігестія та мальабсорбція:</b> синдроми мальдігестії та мальабсорбції, муковісцидоз та хронічні запальні захворювання кишечника;</p> <p>Літні особи з падіннями та нетравматичними переломами в анамнезі;</p> <p><b>Алергія:</b> астма, atopічний дерматит.</p>

### Портрет пацієнта з групи ризику дефіциту вітаміну D

До групи ризику D-дефіциту належать особи, які:

- перебувають під дією факторів, що впливають на синтез вітаміну D у шкірі;
- та (або) мають патологічні стани, що супроводжуються D-дефіцитом.

### Менеджмент D-дефіциту – загальні рекомендації. Загальні рекомендації

#### Профілактичне дозування препаратів вітаміну D:

- у загальній популяції повинно бути індивідуальним залежно від віку, маси тіла, інсоляції (сезон, пора року), впливу сонячного опромінення на пацієнта, харчових звичок та способу життя.

- у групах ризику дефіциту вітаміну D має здійснюватися відповідно до клінічних рекомендацій, затверджених для загальної популяції. При їх відсутності, рекомендується у групах ризику використовувати максимально допустимі дози препаратів, відповідні до вікових груп у загальній популяції.
- у разі дефіциту вітаміну D, встановленого лабораторними дослідженнями, дозування препаратів вітаміну D повинно призначатися:
  - у загальній популяції в залежності від концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові, календарного віку, маси тіла;
  - у групах ризику має призначатися в залежності від концентрації 25 (ОН) D, віку, маси тіла, захворювань та супутньої терапії.

Перед початком прийому препарату слід оцінити вірогідність гіперчутливості до вітаміну D. Ознаки ймовірної гіперчутливості у пацієнта: гіперкальціємія, гіперкальциурія, нефрокальциноз, нефролітіаз, мутація гена CYP24A1, мутація гена SLC34A1 або історія інших типів гіперчутливості до вітаміну D у пацієнта або членів сім'ї (**поширеність генетичної схильності до симптоматичної гіперкальціємії, може становити до 1:33 000 народжень**).

Призначення препаратів вітаміну D особам з генетичною схильністю до симптоматичної гіперкальціємії слід проводити індивідуально, рекомендовано виключити надмірне надходження вітаміну D у препаратах з дозами вітаміну D, що перевищують рекомендовані для загальної популяції, щоб мінімізувати ризик виникнення побічних явищ та контролювати параметри кальцій-фосфорного метаболізму комплексно: рівні 25 (ОН) D та 1,25 (ОН)<sub>2</sub> D, кальціємія, паратгормон, кальційурія. Ця рекомендація поширюється на всі вікові групи, а також на групи ризику дефіциту вітаміну D.

**Маркери вмісту вітаміну D: 25-гідроксикальциферол та 1,25-дигідроксикальциферол.**

Маркери не еквівалентні одне одному та мають призначатися адекватно до нозології, меті обстеження та етапу діагностичного пошуку.

**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика лабораторних маркерів вітаміну D

Вітамін D (25-гідроксикальциферол) 25 (ОН) вітамін D	Вітамін D3 (1,25-дигідроксикальциферол) 1,25 (ОН) <sub>2</sub> вітамін D
період напіврозпаду близько 15 діб; попередник активної форми вітаміна D, рівні 25 (ОН) вітаміна D в 1000 разів вищі рівнів 1,25 (ОН) <sub>2</sub> вітаміну D; відображає сумарну кількість вітаміну D, синтезованого в шкірі та отриманого з харчових продуктів, препаратів.	період напіврозпаду близько 4 годин; рівень не зменшується до тих пір, поки дефіцит вітаміну D не досягне критичних значень (може бути у референтному інтервалі або навіть вище через розвиток вторинного гіперпаратиреозу); рівень жорстко регулюється паратгормоном та фактором росту фібробластів 23(FGF-23) в залежності від рівнів кальцію та фосфору; Таким чином вміст 1,25 (ОН) <sub>2</sub> D в сироватці не відображає запасів вітаміну D.

### Діагностичні стандарти дослідження вітаміну 25 (ОН) D

Діагностичні стандарти включають дослідження на 25 (ОН) D<sub>2</sub> та 25 (ОН) D<sub>3</sub> [25 (ОН) D TOTAL], при варіабельності рівня всередині проби <5 % та коливанні між пробами <10 %, гарантії якості сертифікаційною системою DEQAS.

**Таблиця 3.** Місце маркерів вітаміну D в оцінці статусу вітаміну D

25 (ОН) D дослідження регламентовано у групах ризику D-дефіцитних станів	1,25-дигідроксикальциферол – маркер, регламентований для 1. діагностики набутих і спадкових порушень метаболізму 25 (ОН) D і фосфатів; 2. моніторингу (в комплексі досліджень) терапії препаратами вітаміну D у пацієнтів з порушенням мінеральної щільності кісток, при гіперкальціємії, гіперкальциурії, нефролітіазі, нефрокальцинозі, мутації гена CYP24A1 або SLC34A1 або інших формі D-гіперчутливості.
--	---

### Показання для визначення маркерів вітаміну D

#### 25-гідроксикальциферол

- у групах ризику – діагностика і ведення пацієнтів з D-дефіцитом;
- діагностика причин порушень кальцієвого обміну;
- диференціальна діагностика гіперпаратиреозу;
- прогноз і профілактика високого ступеня кардіоризиків;
- диференційна діагностика інтоксикації вітаміном D/інших гіперкальціємічних розладів;
- контроль ефективності терапії препаратами вітаміну D.

#### 1,25-дигідроксикальциферол

- хронічна хвороба нирок;
- спадкові нефропатії з втратою фосфатів;
- онкогенна остеомаліяція;
- псевдовітамін-D-дефіцитний рахіт;
- вітамін D-резистентний рахіт;

- хронічні гранулематозні хвороби (саркоїдоз) та деякі лімфоми, коли має місце дефіцит або надлишок активності 1-альфа-гідроксилази ниркового/позаниркового походження;

### Рекомендації щодо доповнення вітаміну D у загальній популяції

Добавка вітаміну D необхідна грудним немовлятам. Вміст вітаміну D в молоці людини коливається і незначний (близько 40 МО / л), є недостатнім для зростаючої дитини, навіть якщо мати-годувальниця вживає стандартні рекомендовані дози вітаміну D.

### Вагітні жінки та жінки-годувальниці

Середньо-зимове зменшення значень антимюлерова гормону (АМГ) у жінок без D ві-

тамінної підтримки становить 18 %. Дефіцит вітаміну D може розглядатися з сироватковими рівнями антимюллерова гормону (АМГ) при формуванні клінічних діагнозів акушерами-гінекологами. D-дефіцит під час вагітності пов'язаний зі значно більшим ризиком передчасних пологів, гестозу і розглядається як фактор ризику низької ваги при народженні та бактеріального вагінозу. Корекцію D-дефіциту препаратами вітаміну D під час вагітності, бажано розпочинати на етапі її планування. Це помітно знижує ризик ускладнень, і є строгою рекомендацією.

### Пацієнти групи ризику дефіциту вітаміну D

- Контроль терапії препаратами вітаміну D проводити за рівнем 25 (ОН) D. Слід під-

Таблиця 4. Рекомендації щодо доповнення вітаміну D

Пацієнт	Дозування препаратів вітаміну D
Новонароджені, народжені в строк та немовлята 0-6 місяців	400 МО/добу з перших днів життя, незалежно від способу годування
Передчасно народжені – на ≤32 тижні вагітності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• починати прийом препаратів у дозі 800 МО/добу з перших днів життя (якщо можливе ентеральне харчування) незалежно від способу годування;</li> <li>• прийом препаратів проводити під контролем рівня 25 (ОН) D, як під час госпіталізації (перший контроль після 4 тижнів прийому препарату), так і в умовах амбулаторного лікування;</li> <li>• при досягненні загальної дози 1000 МО/добу (поєднання добавок та дієти), існує ризик передозування вітаміну D, особливо у новонароджених із масою тіла при народженні &lt;1000 г.</li> </ul>
Передчасно народжені – на 33-36 тижні вагітності	400 МО/добу з перших днів життя, незалежно від способу годування. Немає необхідності регулярно досліджувати концентрацію 25 (ОН) D. Прийом препаратів під контролем концентрації 25 (ОН) D слід проводити у дітей групи ризику (парентеральне харчування > 2 тижнів, кетоконазол > 2 тижнів, протисудомне лікування, холестаза та вага при народженні <1500 г)
6-12 місяців	400-600 МО/добу, залежно від добової кількості вітаміну D, що приймається з їжею
1-10 років	У здорових дітей, що засмагають з непокритими передпліччями та ногами протягом принаймні 15 хв між 10.00 та 15.00 год, без сонцезахисного крему в період з травня по вересень, добавки не є необхідними, тим не менше можуть бути рекомендовані, застосування безпечне
Підлітки (11-18 років)	У здорових підлітків, що засмагають з непокритими передпліччями та ногами протягом принаймні 15 хв між 10.00 та 15.00 год, без сонцезахисного крему в період з травня по вересень, добавки не є необхідними, тим не менше можуть бути рекомендовані, застосування безпечне. Якщо вищезазначені рекомендації щодо інсоляції не виконуються, рекомендується прийом препаратів вітаміну D 800–2000 МО на добу, виходячи з маси тіла та вживання вітаміну D з продуктами харчування протягом року.
Темношкірі люди. Люди віку > 65-75 років	Через зменшення ефективності синтезу шкіри, рекомендується протягом року додавати вітамін D 800-2000 МО/добу, враховуючи показник маси тіла та вживання вітаміну D з продуктами харчування
Старші 75 років	Через зменшення ефективності синтезу у шкірі, потенційної мальабсорбції та зміненого метаболізму вітаміну D, рекомендується протягом року додавати вітамін D 2000-4000 МО/добу, враховуючи масу тіла та вживання вітаміну D з продуктами харчування.

**Таблиця 5.** Дозування препаратів вітаміну D

Жінка	Дозування препаратів вітаміну D
Планування вагітності	Призначити адекватні дози вітаміну D, еквівалентні дозам для дорослого населення, під контролем рівня 25 (ОН) D.
Коли вагітність підтверджена	Додавати препарати вітаміну D під контролем концентрації 25 (ОН) D, з метою підтримки оптимальної концентрації в межах > 75-125 нмоль/л. Якщо оцінка рівня 25 (ОН) D неможлива, рекомендується вживати вітамін D у дозі 2000 МО/добу, протягом всієї вагітності та лактації.

тримувати оптимальну концентрацію > 75-125 нмоль/л

- Якщо оцінка концентрації 25 (ОН) D неможлива, дозування слід проводити відповідно до вказівок для загальної популяції у максимальних дозах для даної вікової групи.
- До групи особливого ризику належать люди, що страждають ожирінням, яким необхідна подвійна доза вітаміну D в порівнянні з дозуванням, рекомендованим для однолітків із нормальною масою тіла\*.

### Принципи доповнення та лікування вітаміном D на основі моніторингу рівня 25 (ОН) D

Одноразова навантажувальна доза вітаміну D не рекомендується.

**Таблиця 6.** Принципи лікування вітаміном D

Рівень 25 (ОН) D у крові	Ведення пацієнта
Токсичний рівень > 250 нмоль/л	Прийом препаратів вітаміну D негайно припинити. Оцінити кальцемію та кальційурію. Рівень 25 (ОН) D слід контролювати протягом 1 місяця до досягнення концентрації 25 (ОН) D $\leq$ 125 нмоль/л; Інтоксикація вітаміном D визначається як стан, при якому рівень 25 (ОН) D > 250 нмоль/л та супроводжується гіперкальцемією, гіперкальциурією та явним пригніченням паратгормону. У разі клінічних симптомів інтоксикації вітаміном D слід негайно розпочати лікування. Слід перевірити чи проводився раніше прийом препарату вітаміну D та відкорегувати регулярність прийому, дозування, тип препарату та спосіб введення. Повторне введення вітаміну D можливе після досягнення нормокальцемії, нормокальциурії та рівня 25 (ОН) D $\leq$ 75 нмоль/л у дозах, рекомендованих для однолітків із загальної популяції, з подальшим виключенням D-гіперчутливості.
Високий рівень > 125–250 нмоль/л	Перевірте, чи проводився раніше прийом препаратів вітаміну D та відкорегуйте регулярність прийому, дозування, тип препарату та спосіб введення.
Рівень > 187,5-250 нмоль/л	Прийом вітаміну D слід припинити на 1-2 місяці. У новонароджених, немовлят та дітей раннього віку слід оцінювати кальцемію та кальциурію, виключити гіперчутливість до вітаміну D та провести контрольне дослідження рівня 25 (ОН) D. Повторне введення вітаміну D можливе у мінімальних дозах, рекомендованих для однолітків із загальної популяції, через 1–2 місяці або, у випадку новонароджених, немовлят та малюків після досягнення рівня 25 (ОН) D $\leq$ 75 нмоль/л.
Рівень > 125-187,5 нмоль/л	Якщо прийом вітаміну D був відповідним, рекомендується зменшити дозу на 50 % та розглянути оцінку рівня 25 (ОН) D протягом 3-х місяців поспіль. Якщо прийом препаратів вітаміну D відбувався у дозах, що перевищують рекомендовані, слід припинити прийом препаратів вітаміну D на 1 місяць, а потім відновити прийом у дозах, рекомендованих для однолітків із загальної популяції.
Оптимальний рівень > 75-125 нмоль/л	Продовжити лікування у попередньому режимі.
Субоптимальний рівень > 50-75 нмоль/л	Перевірте, чи проводився раніше прийом препаратів вітаміну D та відкорегуйте регулярність прийому, дозування, тип препарату та спосіб введення. Якщо прийом препаратів вітаміну D був відповідним, рекомендується збільшити дозу на 50 % та розглянути оцінку рівня 25 (ОН) D за 6 місяців. Якщо препарат вітаміну D раніше не призначався, рекомендується починати прийом вітаміну D у дозах, рекомендованих для однолітків із загальної популяції.

**Примітка:** \*ожиріння у дітей, підлітків визначається як ІМТ > 90-й перцентилі за віком і статтю; у дорослих та людей похилого віку визначається як ІМТ 30+ кг/м<sup>2</sup>.



Таблиця 6 (продовження). Принципи лікування вітаміном D

Рівень 25 (ОН) D у крові	Ведення пацієнта
Дефіцит > 25-50 нмоль/л	<p>Перевірте, чи проводився раніше прийом препаратів вітаміну D та відкорегуйте регулярність прийому, дозування, тип препарату та спосіб введення.</p> <p>Якщо прийом препарату вітаміну D був відповідним, рекомендується збільшити дозу на 100 % та оцінити рівень 25 (ОН) D через 3 місяці.</p> <p>Якщо препарат вітаміну D раніше не призначався, рекомендується починати прийом вітаміну D у максимальних дозах, рекомендованих для однолітків із загальної популяції, та оцінювати рівень 25 (ОН) D через 3 місяці.</p> <p>У пацієнтів зі скелетними симптомами (кісткові деформації, біль у кістках, низькоенергетичні переломи) показано для оцінки кальцій-фосфатного обміну контролювати комплексно Ca, фосфор, активність лужної фосфатази, ПТГ, співвідношення Ca / креатиніну у сечі, визначати маркери метаболізму кісткової тканини (<math>\beta</math>-CROSS LAPS+Остеокальцин ) та мінеральну щільність кісткової тканини (DXA).</p>
Виражений дефіцит 0–25 нмоль/л	<p>Перевірте, чи проводився раніше прийом препаратів вітаміну D та відкорегуйте регулярність прийому, дозування, тип препарату та спосіб введення;</p> <p>Терапевтичні дози вітаміну D слід застосовувати, виходячи з віку та маси тіла; повторний контрольний аналіз рівня 25 (ОН) D слід проводити через 1-3 місяці терапії:</p> <p>а. Від народження до 12-місячного віку: 2000 МО/добу,  б. 1–10 років: 3 000-6 000 МО/добу,  с. &gt; 10 років: 6000 МО/добу.</p> <p>Лікування вираженого дефіциту слід проводити протягом 3 місяців або до досягнення концентрації 25 (ОН) D &gt; 75-125 нмоль/л, тоді рекомендується використовувати підтримуючу дозу, тобто профілактичну дозу, рекомендовану для широкої популяції, відповідну до віку та маси тіла.</p> <p>Контролювати комплексно Ca, фосфор, активність лужної фосфатази, ПТГ, співвідношення Ca / креатиніну у сечі, визначати маркери метаболізму кісткової тканини (<math>\beta</math>-CROSS LAPS+Остеокальцин ) та мінеральну щільність кісткової тканини (DXA) у пацієнтів з порушеннями мінеральної щільності кісток (деформації кісток, біль у кістках, низькоенергетичні переломи).</p>

Дозування вітаміну D має ґрунтуватися на результатах дослідження рівнів 25 (ОН) D та враховувати додаткове профілактичне лікування.

### Принципи споживання кальцію під час прийому препаратів вітаміну D

Слід забезпечити відповідне споживання кальцію з продуктами харчування: 240 мг кальцію містять молоко –1 середня склянка або 1 стакану кефіру, 2 невеликих трикутника плавленого сиру, 2 скибочки сиру, 100 г сардин, 100 г мигдалю, 130 г лісових горіхів, 260 г шпинату, 350 г капусти. Якщо адекватне споживання кальцію з їдою неможливе, рекомендується додаткове фармакологічне доповнення препаратами солей кальцію, бажано в розділених дозах, які слід приймати під час їди.

### Безпечне споживання вітаміну D

Концентрація в сироватці 25(ОН) D до 250 нг/мл вважається безпечною в загальній популяції дітей і дорослих, хоча є

повідомлення про підвищений ризик розвитку гіперкальціємії при значеннях 25(ОН) D >200 нг/мл у певних груп недоношених новонароджених. Не існує доказів, що ці значення можуть бути перевищені при використанні відповідних доз вітаміну D.

Симптоми токсичності вітаміну D спостерігаються рідко, виявляються при рівнях 25(ОН)D вище 375 нг/мл. Вони пов'язані з гіперкальціємією і гіперкальциурією і можуть виникати, коли споживання вітаміну D неконтрольоване та надмірне. Виняток складають особи з гіперчутливістю до вітаміну D, а також з ідіопатичною інфантильною гіперкальціємією, синдромом Вільямса-Бойрена, гранульоматозними захворюваннями, деякими лімфомами. Вітамін D-гіперчутливість може бути наслідком мутації генів CYP24A1 та SLC34A1, порушеного катаболізму кальцитріолу і кальцитріолу або надмірного, неконтрольованого зворотним зв'язком, синтезу кальцитріолу. **У разі, якщо діагностована підвищена чутливість, при прийомі препаратів вітаміну D рекомендується підтримувати рівень 25(ОН)D**

не в межах оптимальних рівнів, а в межах 50-62,5 нг/мл.

**З метою обмеження безконтрольного використання вітаміну D були визначені верхні межі вживання вітаміну D для здорового населення. У загальній популяції для новонароджених і немовлят, рекомендовані верхні межі вживання вітаміну D – 1000 МО, у віці 1-10 років – 2000 МО, від 11 до 18 років і дорослі – 4 000 МО, відповідно. Верхні межі не слід плутати з рекомендованими дозами для лікування дефіциту вітаміну D. Верхні межі вважаються безпечними для здоров'я населення і широко визнані у всьому світі міжнародними науковими товариствами (Інститут медицини США, Ендокринологічне товариство США, Європейський орган з безпеки харчових продуктів).**

У випадках клінічно вираженої інтоксикації вітаміном D в результаті передозування, терапевтичні заходи включають гідратацію фізіологічним розчином з подальшим призначенням петльових діуретиків. Друга лінія лікування – використання глюкокортикоїдів, біфосфонатів, кальцитоніну або кетоконазолу. Ефективне використання протисудомних препаратів – є потужними індукторами цитохрому P450, активація якого сприяє збільшенню метаболічного кліренсу основних метаболітів вітаміну D.

### Термінологія

Не виправдано використовувати термін «гіповітаміноз D» виключно на основі значення рівнів 25 (ОН) D у межах, що відображають дефіцит вітаміну D. Клінічні симптоми можуть виникати або бути відсутніми, при рівнях 25 (ОН) D як <25-50 та 0-25 нмоль/л відповідно. Це явище може бути пов'язане з індивідуальною чутливістю до стану дефіциту вітаміну D, тривалістю дефіциту вітаміну D, а також зі статусом мінерального обміну, включаючи споживання кальцію. Терміни «симптоматичний дефіцит вітаміну D» або «гіповітаміноз D» та «несимптоматичний (субклінічний) дефіцит вітаміну D» повинні використовуватися залежно від наявності або відсутності клінічних, біохімічних, рентгенологічних

ознак. Терміни не повинні обмежуватися лише останнім рівнем 25 (ОН) D, хоча клінічні симптоми зазвичай спостерігаються і можуть розвиватися разом із зменшенням концентрації 25 (ОН) D. Отже, клінічно виражений та «симптоматичний дефіцит вітаміну D» або «гіповітаміноз D» – це стан, коли клінічні симптоми існують разом із низьким значенням концентрації 25 (ОН) D. «Симптоматичний гіпервітаміноз D» або «інтоксикація вітаміном D» розпізнається за помітно підвищеною концентрацією 25 (ОН) D (зазвичай > 375 нмоль/л), що збігається з нормальним або незначно підвищеним рівнем 1,25 (ОН) 2D, гіперкальціємією, гіперкальциурією та пригніченим рівнем паратгормону. Клінічні прояви інтоксикації вітаміном D пов'язані з гіперкальціємією і включають: втому, слабкість, сплутаність свідомості, утруднення концентрації, сонливість, апатію, блювання, закрепи, поліурію, полідипсію, порушення електрокардіограми (скорочений інтервал Q-T) та інші.

### Огляд клінічних рекомендацій щодо вживання препаратів кальцію та вітаміну D

Данія, Фінляндія, Ісландія, Норвегія, Швеція, Німеччина, Австрія, Швейцарія встановили цільовий рівень 25 (ОН) D  $\geq 50$  нмоль/л. Європейським ендокринним товариством для загальної популяції встановлено за мету підтримання рівня 25 (ОН) D > 50 нмоль/л при прийомі препаратів вітаміну D (як для здорового населення, так і для населення з хронічними патологічними станами), при цьому мінімальне цільове значення встановлено від 75 нмоль/л, а значення <75 та <50 нмоль/л відповідно – недостатність та дефіцит. Керівництва для Центральної Європи були найближчими до позиції Ендокринного товариства і визначали концентрацію 25 (ОН) D 75-125 нмоль/л. Метою застосування препаратів вітаміну D є досягнення та підтримання оптимальних рівнів 25 (ОН) D як субстрату для ниркового та екстраренального 1 $\alpha$ -гідроксилування (CYP27B1), і, як наслідок, синтезу кальцитріолу, включаючи ендокринні, паракринні та аутокринні ефекти 1,25 (ОН)2 D. **Клінічні рекомендації відображають ці-**

**лісний погляд на дефіцит вітаміну D та здоров'я людини. Підтримка рекомендованих оптимальних концентрацій 25 (ОН) D 75-125 нмоль/л підкріплюється результатами численних досліджень, що показують як потенційні переваги для здоров'я, так і безпеку таких концентрацій, як таких що не викликають гіперкальціємію або гіперкальциурію.**

Дослідження вагітних, показали переконливі докази користі для здоров'я як жінки, так і дитини, які були пов'язані з прийомом вітаміну D, за підтримки концентрації 25 (ОН) D, близькою до 100 нмоль/л.

Глобальні вказівки, опубліковані в 2016 році, регламентують 25 (ОН) D концентрацію > 50 нмоль/л як оптимальну. Схема прийому майже всіх вікових груп включала значно нижчі дози вітаміну D порівняно з тими, які рекомендували Ендокринне товариство та керівництво для Центральної Європи. В результаті практикуючі лікарі змушені вибирати між рекомендаціями клінічних керівництв. Слід підкреслити, однак, що Глобальні рекомендації розглядають доповнення лише в контексті профілактики та лікування рахіту, а також не посилаються на інші широко засвідчені переваги для здоров'я, пов'язані з дією вітаміну D. Міжнародна рекомендація щодо використання одноразової навантажувальної дози вітаміну D (від 50 000 до 300 000 МО одночасно) для лікування дефіциту у осіб старше 3 місяців є суперечливою та може бути виправданою лише в конкретних ситуаціях, коли щоденне регулярне додавання вітаміну D неможливе через соціально-економічні причини чи обмеження системи охорони здоров'я та інфраструктури. У разі призначення навантажувальної дози слід ретельно враховувати ризик гіперкальціємії.

### Фармакологічні препарати вітаміну D

Холекальциферол (D3) є найпоширенішим препаратом, який застосовується як доповнення та лікування дефіциту вітаміну D у Європі, на відміну від США, де в основному використовується ергокальциферол (D2). Вітамін D3 випускається в добовій дозі 400, 500, 800, 1000, 2000 та 4000 МО. Вітамін D3 також доступний у вигляді полівітамінівних

препаратів, у складі добавок кальцію, олії печінки тріски та, рідше, у деяких харчових продуктах, збагачених вітаміном D. Використання аналогів та активних метаболітів вітаміну D не призводить до очікуваних змін концентрацій 25 (ОН) D і не є альтернативним способом доповнення із застосуванням вітаміну D. Застосування аналогів не шкодить пацієнту однак не є ефективним в контексті плейотропних переваг для здоров'я. Ефективність одночасного прийому вітамінів K2 і D як фактора, що перешкоджає кальцифікації судин і м'яких тканин, а також посилення мінералізації кісток, не доведена, не рекомендується. Вітамін D не слід вживати разом із крупами з високим вмістом клітковини (вівсяна каша та висівки), стероїдами, що зв'язують смоли (коlestирамін), проносними засобами або пом'якшувачами калу.

Експерти рекомендують: застосування препаратів вітаміну D у людей з визначеним рівнем 25 (ОН) D базувати на статусі вітаміну D, інтерпретованому відповідно до рекомендованих рівнів, також слід враховувати попереднє профілактичне лікування, оцінити регулярність вживання вітаміну D, дозування препарату, спосіб введення (з продуктами, що містять жир, або без них залежно від препарату). Моніторинг рівня 25 (ОН) D та комплекс додаткових досліджень повинен залежати від ступеня вираженості дефіциту вітаміну D.

### Висновки

80-100 % потреби у вітаміні D забезпечується за рахунок синтезу в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання, лише до 20% від необхідної кількості вітаміну забезпечується внаслідок споживання продуктів харчування. Коли джерела вітаміну D, такого як синтез в шкірі, не вистачає, навіть різноманітне і збалансоване харчування не може вважатися таким, що забезпечить повну потребу у вітаміні D.

До групи ризику D-дефіциту належать особи, які перебувають під дією факторів, що впливають на синтез вітаміну D у шкірі та/або мають патологічні стани, що супроводжуються D-дефіцитом. Схема прийому препарату вітаміну D повинна бути індиві-

дуальною залежно від віку, маси тіла, інсоляції, захворювань та супутньої терапії.

Перед початком прийому препарату слід оцінити вірогідність гіперчутливості до вітаміну D. Поширеність генетичної схильності до симптоматичної гіперкальціємії, може становити до 1: 33 000 народжень. Ознаки ймовірної гіперчутливості у пацієнта – гіперкальціємія, гіперкальциурія, нефрокальциноз, нефролітіаз, мутація гена CYP24A1, мутація гена SLC34A1 або історія інших типів гіперчутливості до вітаміну D у пацієнта або членів сім'ї. У всіх вікових групах, у групі ризику дефіциту вітаміну D осіб з генетичною схильністю до симптоматичної гіперкальціємії призначення препарату вітаміну D слід проводити індивідуально, та контролювати комплексно рівні 25 (ОН) D та 1,25 (ОН)<sub>2</sub> D, кальціємії, паратгормону, кальційурії.

Маркери вмісту вітаміну D 25 (ОН) D та 1,25 (ОН)<sub>2</sub> D не еквівалентні одне одному та мають призначатися адекватно нозології, меті обстеження та етапу діагностичного пошуку.

Вітамін D (25-гідроксикальциферол, 25 (ОН) D) – дослідження регламентовано у групах ризику D-дефіцитних станів. Вітамін D3 (1,25-дигідроксиколекальциферол) маркер, регламентований для діагностики набутих і спадкових порушень метаболізму 25 (ОН) D і фосфатів; моніторингу (в комплексі досліджень) терапії препаратами вітаміну D у пацієнтів з порушенням мінеральної щільності кісток та гіперчутливості до вітаміну D.

Рекомендації щодо оптимальних концентрацій 25 (ОН) D та призначення препаратів вітаміну D різняться в різних країнах Європи. Актуальною є оптимальна концентрація 25 (ОН) D 75-125 нмоль/л, що обґрунтована результатами численних досліджень.

Дослідження вагітних, показали переконливі докази користі для здоров'я як жінки, так і дитини, які були пов'язані з прийомом вітаміну D, за підтримки рівня 25 (ОН) D близько 100 нмоль/л.

Пацієнтам з ожирінням необхідна подвійна доза вітаміну D в порівнянні з до-

зуванням, рекомендованим для однолітків із нормальною масою тіла.

Одноразова навантажувальна доза вітаміну D не рекомендується.

Холекальциферол (D3) є найпоширенішим препаратом лікування дефіциту вітаміну D у Європі. Одночасний прийом вітамінів K2 і D не рекомендований. Активні метаболіти та аналоги вітаміну D не повинні розглядатися як альтернативний спосіб лікування D-дефіциту.

Діагностичні стандарти дослідження 25 (ОН) D включають дослідження на 25 (ОН) D2 та 25 (ОН) D3 [25 (ОН) D TOTAL], при варіабельності рівня всередині проби <5 % та коливанні між пробами <10 %, гарантії якості сертифікаційною системою DEQAS. Моніторинг рекомендовано проводити із застосуванням однакових умов лабораторного процесу.

**В МЛ «ДІЛА» методика визначення Вітаміну D (25-гідроксикальциферол) відповідає кращим міжнародним стандартам**

**Методика визначення є біотиннезалежною МЛ «ДІЛА» – точно, достовірно визначення рівня Вітаміну D (25-гідроксикальциферолу)**

#### Література

1. Поворознюк В.В. Перший міжнародний медичний форум Дефіцит вітаміну D – проблема національного та глобального масштабу 01.12.16 D
2. Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update.
3. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* (2016) 101(2):394-415.10.1210/jc.2015-2175.
4. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* (2013) 64(4):319-27.10.5603/EP.2013.0012.
5. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for vitamin D, EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *EFSA J* (2016) 14:145.
6. F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff, E. M. Lewiecki, B. Tanner, S. Randall, R. Lindsay. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis* *Osteoporos Int*. 2014; 25(10): 2359-2381. Published online 2014 Aug 15. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
7. Pawel Pludowski, William B Grant, Harjit Pal Bhattoa, MilanBayer, Vladyslav Povoroznyuk et al. Vitamin D status in central Europe. *International journal of endocrinology*. Volume 2014, Article ID 589587, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/589587>.

- 
-  Система менеджменту  
якістю (TQM)
  -  Міжнародні стандарти  
ISO 9001; ISO 15189
  -  Міжнародні системи  
оцінки якості EQAS і RIQAS  
(Великобританія і США)
  -  Актуальні рішення  
клінічних задач
  -  Клінічна верифікація  
результатів
  -  Термінове повідомлення  
про критичні показники
  -  Індивідуальний професійний  
консалтинг (044) 531 94 89,  
consult@dila.com.ua

- Іноваційні методи, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 606 777, 0 800 752 180

# ДІАБЕТ ОЖИРІННЯ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ



Онлайн на [uda-doms.org](http://uda-doms.org)  
Приєднуйтеся до нас у Facebook  
(Українська діабетологічна асоціація)



20:17



**АКТИВНИЙ  
спосіб життя**



**РАЦІОНАЛЬНЕ  
харчування**



**ФІЗИЧНІ  
навантаження**



**ПОДОРОЖІ**



**РОБОТА**



**ВІДПОЧИНОК**



**Виття з інструкції для медичного застосування  
препарату АЙЛАР® (DAR®)**

**Склад:** розчин для ін'єкцій містить 100 мг действующої речовини – ДАР® (дартанол) та допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода очищена.

**Формування:** розчин для ін'єкцій містить 100 мг действующої речовини – ДАР® (дартанол) та допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода очищена.

**Фармакодинаміка:** препарат належить до класу селективних інгібіторів рецепторів адреналіну (AR). ДАР® блокує зв'язування адреналіну з його рецепторами, що призводить до зниження вивільнення норадреналіну з адреналінових клітин та зниження його впливу на серце та судини.

**Фармакокінетика:** препарат швидко всмоктується з місця введення та досягає максимальної концентрації в крові протягом 15-30 хвилин.

**Показання:** препарат застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, коронарної недостатності, а також для профілактики та лікування мігрені.

**Противопоказання:** препарат не застосовують при гіперчутливості до действующої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, при вагітності та годуванні груддю.

**Побічні ефекти:** найчастіше спостерігаються головний біль, нудота, діарея, запор, біль у животі, біль у спині, біль у м'язах, біль у суглобах, біль у грудях, біль у шиї, біль у кінцівках, біль у очі, біль у вухах, біль у горлі, біль у носі, біль у роті, біль у шкірі, біль у м'язах, біль у суглобах, біль у спині, біль у шиї, біль у кінцівках, біль у очі, біль у вухах, біль у горлі, біль у носі, біль у роті, біль у шкірі.

**Важливі застереження:** препарат не застосовують при гіперчутливості до действующої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, при вагітності та годуванні груддю.

**Умови зберігання:** препарат зберігають при температурі 15-25°C.

**Термін придатності:** 3 роки.

**Умови продажу:** препарат належить до класу селективних інгібіторів рецепторів адреналіну (AR).

**Виробник:** ПАТ «Фармак».

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87  
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



**СТАРТ  
КОНТРОЛЮ**



Інформація для розповсюдження серед лікарів: від назв препаратів, складових, концентрацій, зазначення на інших мовних мовах з Медичної Палати.

## Чим хворіла Мона Ліза?

Знаменита картина Леонардо да Вінчі століттями не дає спокою громадськості. Не залишилися осторонь і лікарі. Так, в 2004 році команда ревматологів і ендокринологів звернула увагу на зміни шкіри лівого верхнього повіка, схожі на ксантелазму, а також на утворення на правій руці, що нагадує ліпому. Вчені припустили, що Мона Ліза могла страждати від сімейної гіперхолестеринемії та раннього атеросклерозу, що могли бути причиною її ранньої смерті. Ті ж автори припустили, що загадковість і деяка неприродність посмішки Мони Лізи може пояснюватися залишковими явищами паралічу Белла.



У вересні 2018 року американські лікарі Мандіп Р. Мейра та Гіларі Р. Кемпбел (Mandeep R. Mehra, Hilary R. Campbell) опублікували в журналі Mayo Clinic Proceedings статтю, в якій поставили Джоконді діагноз «гіпотиреоз». У 2005 році про картину з'явилися нові відомості – на портреті зображена Ліза Герардіні, дружина флорентійського торговця. Є дані, що Ліза померла у віці 63 роки, що робить версію про наявність сімейної гіперхолестеринемії малоімовірною. Лікарі Мейра та Кемпбел вважають, що швидше за все Ліза Герардіні хворіла на гіпотиреоз. Тонке волосся, майже повна відсутність брів і вій, жовтувата шкіра, все це говорить про можливу дисфункцію щитоподібної залози. Лікарі також вірять, що темна вуаль на голові може приховувати залисини, а при ретельному вивченні картини можна розгледіти зоб. Гіпотиреоз також може бути причиною дисліпідемії, що пояснює наявність ліпому і ксантелазми. А загадка усмішки ховається в ослабленні м'язів обличчя

і в загальній психомоторній загальмованості на тлі важкого гіпотиреозу.

Дієта мешканців італійського Ренесансу навряд чи була добре збалансованою, тому можна припустити, що Ліза Герардіні могла недоотримувати необхідну кількість йоду, так як жила далеко від морського узбережжя. Також відомо, що незадовго до написання картини Ліза перенесла пологи, тому цілком ймовірно, що всі вищеописані зміни – наслідок післяпологового тиреоїдиту.

Однак лікарі Мейра та Кемпбел визнають, що можливо Ліза була цілком здорова, а відсутність волосся пояснюється тодішньої модою на радикальну депіляцію. Жовтушність шкіри може бути наслідком старіння пігменту. А дивна посмішка – результат експерименту Леонардо да Вінчі в новій техніці сфумато, яка передбачає плавний перехід кольорів і відтінків.

А ендокринолог Майкл Яфі (Michael Yafi) вважає, що Мона Ліза не страждала на гіпотиреоз. Дослідження Майкл Яфі «Mona



Lisa is euthyroid: a modern-day diagnosis» було опубліковано цього року в журналі *Hormones*. Доктор Яфі має іншу думку щодо статті, в якій припускалось, що Ліза Герардіні, таємнича жінка з найвідомішої картини, мала важкий гіпотиреоз із психомоторною затримкою. Він ставить під сумнів висновок, що у жінки був зоб, оскільки на його думку, зоб був зображений в мистецтві з давніх давен і мав бути більш вираженим з чітким розмежуванням. Він додає, що на багатьох картинах да Вінчі зображені жінки без брів. Крім того, за його словами, тривалий гіпотиреоз мав би значний вплив на фертильність, але, як відомо, у Герардіні було п'ятеро дітей. Натомість він пов'язує колір її шкіри з плином часу.

Доктор Яфі каже, що відчував «особисту відповідальність» захищати «Лізу». «Я не міг дозволити, щоб громадськість вважала, що у неї гіпотиреоз. Адже мені здається, в неї була нормальна функція щитоподібної залози», – сказав він.

### Чи була посмішка Мони Лізи несправжньою?

Не залишила байдужими Мона Ліза й нейробіологів; дослідників з Лондона та Риму, які провели аналіз симетрії посмішки і зробили висновок, що вона спеціально зроблена ненатуральною. Про свої висновки вони розповіли в журналі *Cortex*.

Автори займаються порушеннями вираження емоцій при хворобі Паркінсона (так зване маскоподібне обличчя) і вирішили спробувати за допомогою своїх методів розгадати секрет посмішки найзагадковішої жінки в історії мистецтва. Вони використовували техніку «химерного обличчя», розділивши обличчя на праву і ліву сторони, а потім відзеркалили кожну.

Утворені зображення вчені показали 42 здоровим людям і попросили оцінити кожне в рамках шести емоцій або нейтрального виразу обличчя. Отримані результати вони зважили за часом реакції і рівнями довіри.

Найчастіше обличчя Мони Лізи, в цілому, оцінюється, як щасливе або радісне. Однак, аналіз реакції на химерні зображення

виявився двояким. Ліва сторона дійсно, згідно з вибором респондентів, висловлювала позитивну емоцію, тоді як права частіше ставилася в нейтральну групу або навіть розцінювалася, як сумна.

Згідно з деякими нейропсихологічними теоріям, асиметричну усмішку можна інтерпретувати як несправжню, брехливу. Воно й не дивно, адже дівчині, яка позувала да Вінчі, доводилось проводити без руху, позуючи, багато годин. Звідки тут узятися ширій усмішці, яка охоплює не тільки нижню, але і верхню частину обличчя. Бо автори також зазначають, що тінь на очах, яка б показувала посмішку, занадто слабка.

Дослідники вважають, що майстер, прекрасно володіючи технікою сфумато, без проблем міг би зобразити щирість на обличчі дівчини, однак, він не став робити цього принципово, щоб залишити частку загадковості.

«Нам сподобалося висувати гіпотезу, що ця асиметрія була навмисною дією. Чого ми досі не знаємо, так це те, навіщо він зобразив її таким чином, але що відомо напевно – її посмішка невловима і досі!» – зазначають автори.

Втім, тут потрібно трошки остудити запал авторів, адже сам штамп (або мем - сучасний варіант) з «загадковою» посмішкою Джоконди з'явився тільки ... в XIX столітті: його ввів у світову культуру Теофіль Готье. Саме з подачі цього літератора в 1855 році загадка усмішки Мони Лізи і пішла гуляти світом.

*Підготувала Людмила Брязкало*

### Література

1. Mandeep R. Mehra, Hilary R. Campbell. The Mona Lisa Decrypted: Allure of an Imperfect Reality. *Mayo Clinic Proceedings*. September 2018. Volume 93, Issue 9, P.1325-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.029>
2. Yafi M. Mona Lisa is euthyroid: a modern-day diagnosis. *Hormones International Journal of Endocrinology and Metabolism*, (2019). <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00103-x>
3. Luca Marsili, Lucia Ricciardi, Matteo Bologna. Unraveling the asymmetry of Mona Lisa smile. *Cortex*, 2019; DOI: 10.1016/j.cortex.2019.03.020

# Альфа-ліпоева (тіоктова) кислота в клінічних дослідженнях

**Вплив перорального застосування  $\alpha$ -ліпоевої кислоти на масу тіла в осіб із зайвою вагою або ожирінням: перехресне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження**

Li N., Yan W., Hu X., Huang Y., Wang F., Zhang W., Wang Q., Wang X., Sun K.

## Резюме

**Мета:** Альфа-ліпоева кислота (АЛК) продемонструвала свої корисні властивості при діабеті та ожирінні. Метою цього дослідження було вивчити вплив перорально введеної АЛК на масу тіла в осіб з надмірною вагою або ожирінням.

**Дизайн:** Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе перехресне контрольоване дослідження.

**Учасники:** Скринінг пройшли 166 осіб з ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, з них 103 особи виконали всі вимоги дослідження з точки зору надання інформованої згоди та участі у дослідженні.

**Вимірювання:** Учасників було рандомізовано (у відношенні 1:1) для отримання АЛК (1200 мг/добу) або плацебо в рамках перехресного дизайну дослідження протягом 8 тижнів. Первинною кінцевою точкою була зміна маси тіла. Вторинними кінцевими точками були зміни в окружності талії, ІМТ, ліпідному профілі, рівні лептину в плазмі крові та побічні явища, що виникали на фоні лікування АЛК.

**Результати:** Зміни у масі тіла та окружності талії, що були відзначені у групі лікування АЛК, значуще відрізнялися від показників у групі плацебо, про що свідчив статистичний аналіз на змішаній моделі (обидві групи –  $P < 0,05$ ). У групі АЛК фактичне зниження маси тіла не спостерігалось, так само між двома групами не було зафіксовано значущих відмінностей щодо рівня холестерину, рівнів тригліцеридів, рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та побічних явищ. Застосування АЛК добре переносилося, серйозні побічні події не відзначалися.

**Висновок:** Пероральне введення АЛК (1200 мг/добу) протягом 8 тижнів спричиняло зниження маси тіла, що супроводжувалося зменшенням окружності талії.

*Вперше опубліковано: Li N, Yan W, Hu X, Huang Y, Wang F, Zhang W, Wang Q, Wang X, Sun K. Effects of oral  $\alpha$ -lipoic acid administration on body weight in overweight or obese subjects: a crossover randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 May;86(5):680-687. doi: 10.1111/cep.13303. Epub 2017 Feb 26.*

Li N., Hu X., Wang F.

Відділення ендокринних та обмінних захворювань, Народна лікарня Келамая, Келамай, Сінцзян, Китай

Yan W.

Відділення клінічної епідеміології, дитяча лікарня Фуданського університету, Шанхай, Китай

Huang Y., Zhang W., Wang Q.

Кафедра епідеміології та статистики, Факультет охорони здоров'я, Сінцзянський медичний університет, Урумкі, Сінцзян, Китай

Wang X.

Інститут профілактики штату Джорджія, Університет охорони здоров'я штату Джорджія, штат Джорджія, США

Sun K.

Фармакологічне відділення, Народна лікарня Келамая, Келамай, Сінцзян, Китай

**Екзосоми у сечі як новий біомаркер для оцінки захисного ефекту  $\alpha$ -ліпоевої кислоти при ранній діабетичній нефропатії**

Hanxiao Sun, Weifeng Yao, Yubin Tang, Wenfang Zhuang, Dan Wu, Shan Huang, Huiming Sheng

## Резюме

**Загальна інформація:** Доведено, що тривале застосування  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (АЛК) покращує перебіг порушеної функції нирок. У цій роботі ми оцінювали сироваткові, сечові біомаркери та функцію ендотелію судин з метою оцінити короткочасний терапевтичний ефект АЛК та визначити нові біомаркери діабетичної нефропатії (ДН).

**Методи:** 62 пацієнти з ДН на стадії мікроальбумінурії були рандомізовані у дві групи та протягом 8 тижнів отримували наступне лікування: 1) стандартне лікування (група ЦД); 2) стандартне лікування  $\alpha$ -ліпоевою кислотою у дозі 600 мг/день внутрішньовенно (група АЛК). До участі у другому етапі дослідження було залучено ще 21 пацієнта, яких рандомізували у дві групи: з нормоальбумінурією (ШЕАС  $< 30$  мг/24 год) або з мікроальбумінурією (ШЕАС від 30 до 300 мг/24 год).

**Результати:** На фоні лікування АЛК значуще знизилася швидкість екскреції альбуміну з сечею (ШЕАС), рівень креатиніну в сироватці крові (КрК) та малональдегіду (МДА), тоді як активність супероксиддисмутази (СОД) у плазмі крові збільшилась та кардинально покращилася гнучкість потік-опосередкованої вазодилатації (ПОВ). Крім того, поліпшення ПОВ показало позитивний зв'язок із змінами у рівнях МДА, а також СОД ( $r$ -значення 0,516 та 0,435,  $P < 0,01$  та  $P < 0,05$ , відповідно). На протипагу цьому, ці маркери не мають значущої різниці в групі ЦД при застосуванні стандартного лікування. Зокрема, виявлено, що CD63-експресія екзосом у сечі була вище у пацієнтів з нормоальбумінурією, ніж у пацієнтів, що мали мікроальбумінурію, і паралельно вона помітно знижувалася лише після введення АЛК у пацієнтів з нормоальбумінурією.

**Висновок:** Підводячи підсумок, маємо підкреслити, що короткочасне застосування АЛК, можливо, допомагає захистити нирки на фоні початкової ДН від загального окислювального стресу; зокрема, показник CD63+ екзосоми у сечі може потенційно стати чутливим та терапевтичним показником цього процесу.

*Hanxiao Sun, Weifeng Yao, Yubin Tang et al. Вперше опубліковано: Urinary exosomes as a novel biomarker for evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid's protective effect in early diabetic nephropathy. Journal of Clinical Laboratory Analysis. Volume 31, Issue 6. First published: 23 January 2017.*

Hanxiao Sun, Wenfang Zhuang, Dan Wu, Huiming Sheng

Відділення лабораторної медицини, Тонгреньська лікарня, Медичний факультет університету Шанхайського університету транспорту, Шанхай, Китай

Weifeng Yao

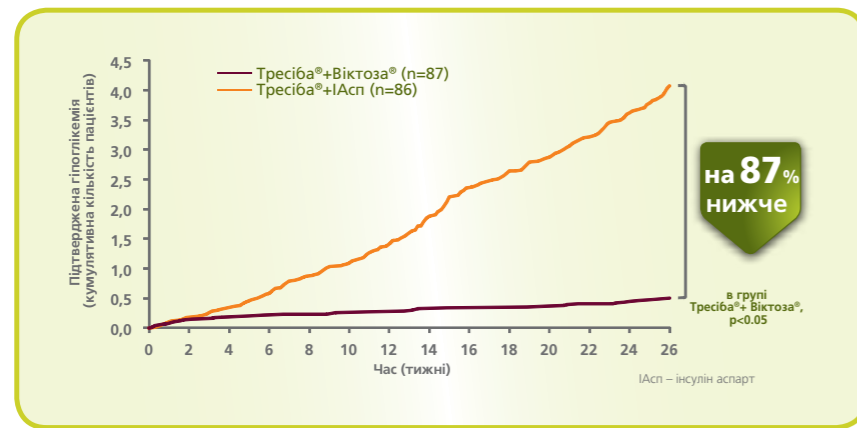
Відділення ендокринних захворювань, лікарня №2 м. Усі, що належить Нанкінському медичному університету, Усі, Китай

Yubin Tang, Shan Huang

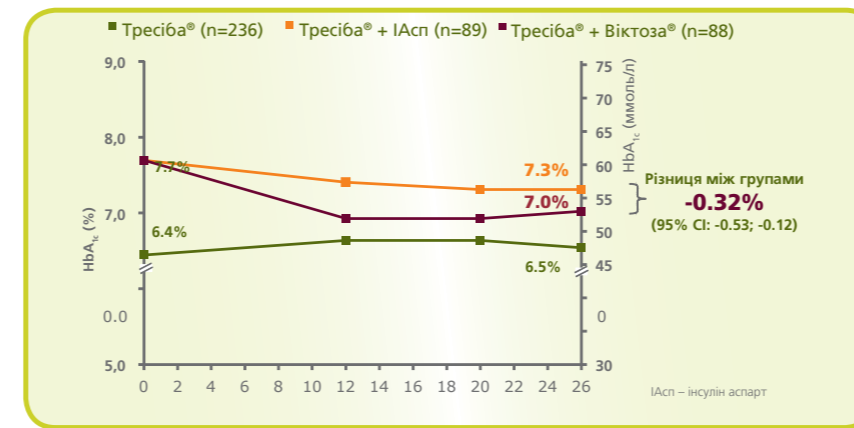
Відділення ендокринних захворювань, Тонгреньська лікарня, Медичний факультет університету Шанхайського університету транспорту, Шанхай, Китай

# РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРЕСІБА® BEGIN™: VICTOZA® ADD-ON<sup>2</sup>

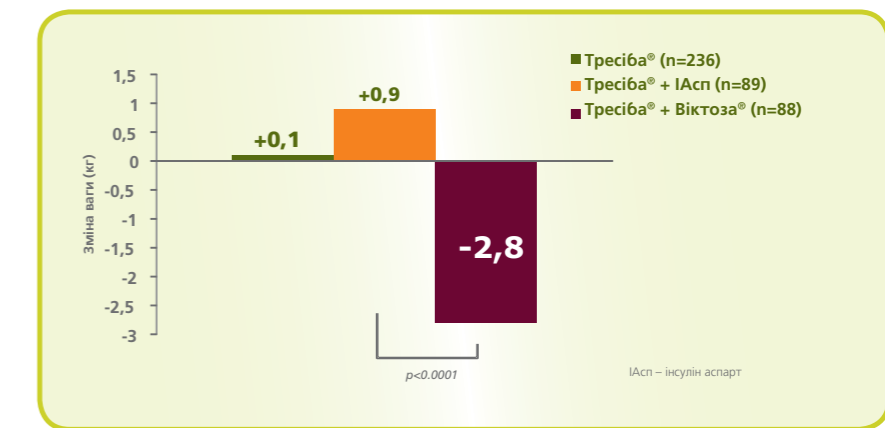
## Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує зниження ризику гіпоглікемії



## Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує кращий стійкий контроль HbA<sub>1c</sub>



## Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує значне зниження ваги



### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБУ ВІКТОЗА® (VICTOZA®)\*\*\*\*.

**Рестраційне посвідчення** UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.  
**Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тiazолідиндіону. При цьому дози метформіну і тiazолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктоза® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з глімпіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкова розлада зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ),

дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення\*. **Розлади нервової системи:** часто — головний біль, запаморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — панкреатит (в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко — анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** часто — назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. **Розлади функцій нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних проток:** нечасто — жовточкам'яна хвороба, холецистит. **Лабораторні дослідження:** часто — підвищений рівень ліпази\*, підвищений рівень амілази\*. \*Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювалися. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 30.01.2019

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

**Рестраційне посвідчення** № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015  
**Склад:** діюча речовина: інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування Тресіба® Флекстач®** — препарат базального інсуліну ультрадлинної дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату

Тресіба® Флекстач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® Флекстач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення — один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто — гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто — ліпидострофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2°C – 8°C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30°C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2°C – 8°C. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закрити ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 04.10.2017

### Посилання:

1. DIABETES CARE VOLUME 42 SUPPLEMENT 1 JANUARY 2019 2. С. MATHIEU ET. AL., A COMPARISON OF ADDING LIRAGLUTIDE VERSUS A SINGLE DAILY DOSE OF INSULIN ASPART TO INSULIN DEGLUDEC IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (BEGIN: VICTOZA ADD-ON) DIABETES, OBESITY AND METABOLISM 16: 636 – 644, 2014

### \* Ново Нордск®

\*\* Тресіба® - інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення

\*\*\* Віктоза® - ліраглутид для підшкірного введення

\*\*\*\* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29 літера "В". Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68. www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



α - ліпоева (тіоктова) кислота ■  
**еспа-ліпон**

*Ключ до зцілення*

НЕЙРОПРОТЕКТОР  
 АНТИОКСИДАНТ  
 ДЕТОКСИКАНТ  
 ДЖЕРЕЛО  
 КЛІТИННОЇ ЕНЕРГІЇ



**Діабетична периферична та автономна нейропатії**

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

(1) Dargatzis D., Dima S.C., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy with sensory-motor impairment // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(2) Tzetzis E.E., Papanicolaou D.A. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(3) Dargatzis D., Kozak-Burkowska M., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(4) Dargatzis D., Kozak-Burkowska M., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(5) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(6) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(7) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(8) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(9) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(10) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(11) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(12) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(13) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(14) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(15) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

(16) Kozak-Burkowska M., Dargatzis D., Kozak-Burkowska M. et al. The efficacy of alpha lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2005. 30(1): 23-30.

