

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

D



M

№4 (IX) 2020

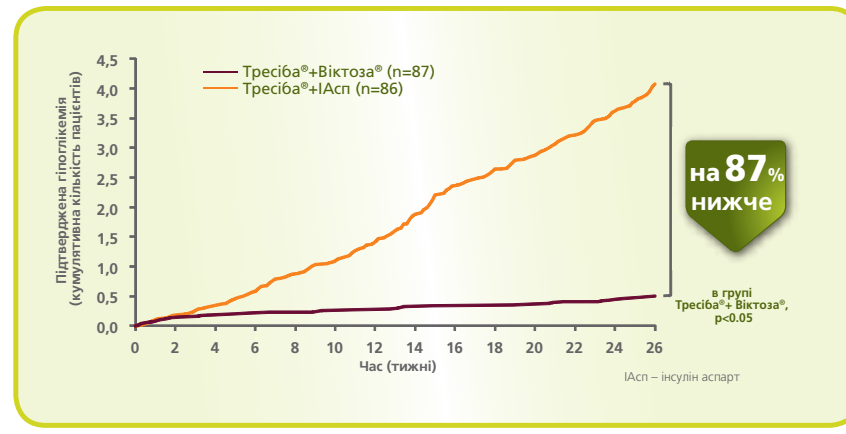
ISSN 2304-6090 (Print)

ISSN 2415-7252 (Online)

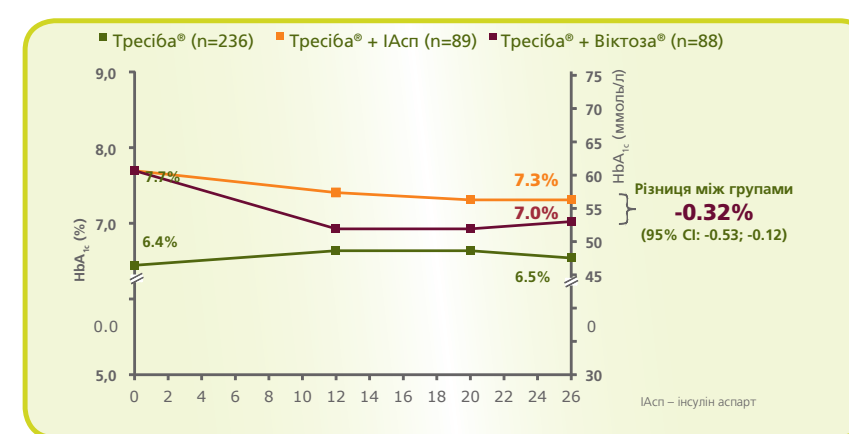


РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРЕСІБА® BEGIN™: VICTOZA® ADD-ON²

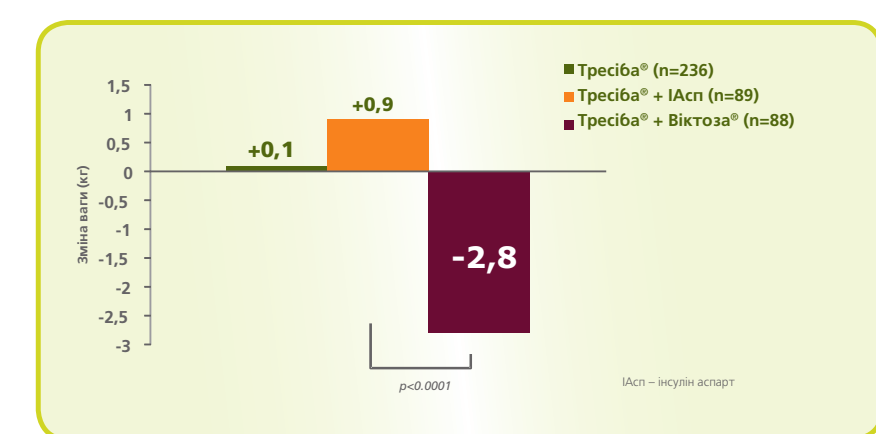
Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує зниження ризику гіпоглікемії



Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує кращий стійкий контроль HbA_{1c}



Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує значне зниження ваги



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

Реєстраційне 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 гідроксид, натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакологічна група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10ВJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформиуму вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; - у комбінатії 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 метформином або комбінатією метформиуму і тiazолідиндіону. При цьому дози метформиуму і тiazолідиндіону, що застосовуються, мають залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінатією метформиуму і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® 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 комбінатію з метформином, з глімепіридом (з метформином або без), сульфонілсечовиною (з метформином або без) або з метформином + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічались нудота і діарея, частіше — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. 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 комбінатіюванні лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіо-судинне 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 зменшення їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** частіше — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — нудота, діарея; частіше — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — панкреатит (в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** частіше — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко — анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** частіше — назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** частіше — втома, реакції в місцях ін'єкції; нечасто — нездужання. **Розлади функцій нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** частіше — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних протоків:** нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит.

Лабораторні дослідження: частіше — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*
* Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались.
Термін придатності. 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подалі 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®)*****

Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020
Склад: діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** А10А E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування** Тресіба® Флекстач® — препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінатії з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінатії з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінатії з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів

їжі. Дозування препарату Тресіба® Флекстач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендують оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції базального інсуліну залежно 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. **Пливучість 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. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ 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 — ліподистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** частіше — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С (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 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2-8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закрити ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 27.02.2020

Посилання:

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

* Ново Нордск®
** Тресіба® – інсулін деглудек (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.

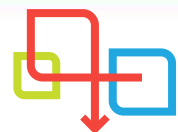
ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



VICTOZA® ***
liraglutide injection



Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



Форксіга

(дапагліфозин)



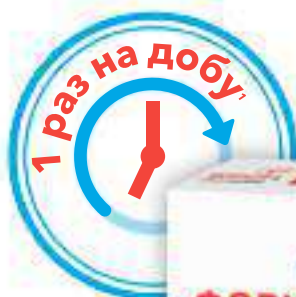
Значуще зниження
НЬА1с¹



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



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



Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, НЬА1с — глікований гемоглобін.

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

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

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6.15 або 12.30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахованій на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10BK01. **Показання.** Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. **Особливості застосування.*** Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозиним слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фуруньє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 3 роки. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaerereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ✦ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ✦ Входить до Європейських рекомендацій по лікуванню діабетичної полінейропатії³
- ✦ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС 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 перешкоджати всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова 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. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС 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 дози.** 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 Тіогами® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіктової 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. Тіктоєва кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галиса О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. <http://endo-bg.com/wp-content/uploads/2016/04/DIABET-2016-new.pdf>. <https://www.doki.net/taraszag/diabetes/hirek.aspx?nid=34990>. https://sckr.usa.info.pl/zalecenia_kliniczne/2019_guidelines_on_the_management_of_diabetic_patients. <https://lekar.sda.sk/>. <https://diaslovakia.sk/prosim-prilaste-sa>.

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



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 4 (IX) 2020

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

СИЛАБУС

- 12 Останні дослідження в галузі клінічної діабетології
Маньковський Б. М.
- 21 Сучасні підходи до діагностики та лікування акромегалії
Гук М. О.
- 24 Що необхідно знати клініцисту про лікування цукрового діабету 2 типу. Розбір клінічного випадку
Жердьова Н. М.
- 26 Роль лікаря сімейної медицини в веденні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
Кочуєва М. М.
- 30 Особливості терапії цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з серцево-судинними подіями
Іркін О. І., Лутай Я. М.

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

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

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

ЗАСНОВНИК
Українська діабетологічна асоціація

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ № 24095-13935ПР

Підписано до друку: 16.09.2020 р.

Замовлення: №43 від 16.09.2020 р.

Сукупний наклад: 5300

Виходить 6 разів на рік

Рекомендовано Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
Протокол №2 від 13.02.2019 р.

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

Зміст

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 38** Інгібітори іНЗГТГ-2 в профілактиці ниркової недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: системний огляд і метааналіз
Brendon L. Neuen, Tamara Young, Hiddo J.L. Heerspink, Bruce Neal, Vlado Perkovic, Laurent Billot, Kenneth W. Mahaffey, David M. Charytan, David C. Wheeler, Clare Arnott, Severine Bompoint, Adeera Levin, Meg J. Jardine
- 55** Диабетические микроангиопатии пародонта: их роль в развитии генерализованного пародонтита
Ю. Б. Ризнык, С. С. Ризнык
- 68** Ефективність та безпечність iGlarLixi – комбінації з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін і ліксисенатиду – в порівнянні з базально-болюсним режимом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: аналіз, початково зрівняний за ступенем ризику
Adam G. Tabak, John Anderson, Pablo Aschner, Minzhi Liu, Aramesh Saremi, Pe-ter Stella, Francisco J. Tinahones, Carol Wysham, Juris J. Meier

РОМАН З МЕДИЦИНОЮ

- 73** Епідемії в мистецтві

ЩО ЧИТАЮТЬ ВАШІ КОЛЕГИ

- 80** Нові актуальні дослідження в діабетології
- 86** Клінічне дослідження



Обкладинка науково-практичного журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена складній епідеміологічній ситуації у світі 2020 року, необхідності медиків балансувати в виборі правильних рішень перед викликами COVID-19.

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС[®]

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу¹
- Доведений захист СС системи^{2,3,4}

СІНДЖАРДІ[®]

- Комбінація переваг Джардінса[®] з метформіном в 1 таблетці⁵

Джардінс[®]
(емпагліфлозин)

¹ У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюваннями¹

Сінджарді[®]
(емпагліфлозин/
метформіну НСІ)

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

¹ На даний час зменшення рівня глікемії лікарський засіб ДЖАРДІНС[®] продемонстрував зменшення ваги та артеріального тиску, лікарський засіб ДЖАРДІНС[®] не показаний для зниження ваги чи зменшення артеріального тиску. ² Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або існують в анамнезі¹. Zinman B, Gaziano T, Lachin J, et al. Дослідження EMPA-REG OUTCOME™. Обґрунтування дизайну та авідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емплагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(12):1-9.

1. Джардінс[®]. Інструкція для медичного застосування, квітень 2020 р. 2. Сінджарді[®]. Інструкція для медичного застосування, грудень 2019 р.

³ Зменшення кардиального ризику СС-смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME[®] дорослих пацієнтів з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та існують в анамнезі протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ 0,48, 0,77, p < 0,001).

Джардінс[®]. Склад: дічна речовина: емплагліфлозин; 1 таблетка містить емплагліфлозину 10 мг або 25 мг дозові форми: вапорова, моногідрат та інші. Лікарська форма: Таблетки, вапорова оболонка. Фармакологічна група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зменшення рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну, у комбінації з іншими гіпоглікеміючими лікарськими засобами. Щодо результату дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, дані щодо «обов'язковості застосування», «взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «фармакологічні властивості»¹. Спосіб застосування та дози¹. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емплагліфлозину 1 раз на добу як монотерапії у випаді комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (два рази по 12,5 мг) «обов'язковості застосування». Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід приймати, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції¹. Найбільш часті побічні реакції були гіперглікемія при застосуванні з сульфоніломідемоном або інсуліном¹. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Джардінс[®]. РР. № UA/14980/01/05, UA/14980/01/02. виробник «Берлінгер Інгейм» Фарма Табл і Ко, КГ, Німеччина. Категорія відпуску: За рецептом. ⁴ Для докладної інформації див. Інструкція для медичного застосування препарату.

Сінджарді[®]. Склад: дічна речовина: емплагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емплагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду дозові форми: таблетка 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, крохмаль, крохмаль білий молочної безводний, крохмаль стеарат, полімер оболонки Opadry[®]. РР№ 029296606. Лікарська форма: Таблетки, вапорова оболонка. Фармакологічна група: Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання: Лікування

цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтичної та режиму фізичних вправ лікування; якщо застосування максимальної переносимої дози однієї з цих метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю, який пацієнти вже отримували терапією із застосуванням комбінації емплагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результату дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинне захворювання дані щодо «обов'язковості застосування», «взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «фармакологічні властивості»¹. Спосіб застосування та дози¹. Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКО ≥ 30 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку даної форми на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі початкового режиму лікування, ефективності та переносимості рекомендованої дозової форми 10 мг або 25 мг емплагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ[®] застосовується один раз на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з нирковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти згодом швидко. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до дічної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозидоз, діабетичний прекома; тяжка ниркова недостатність ШКО < 30 мл/хв); гострі стани, що можуть знизити ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити помітну гіпоксію серця або дихальні недостатності; недавнє пережитий інфаркт міокарда, стислі легкі, легкі недостатності, гостра ангіональна бронхіальна астма, алергічний риніт, розсіяний склероз з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій). Побічні реакції¹. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіперглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфоніломідемоном), інфекції сечовивідної системи, інфекції статевих органів та часті сновипускання (див. «Вплив окремих побічних реакцій»¹). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді[®]. РР. № UA/15722/01/05 — таблетка 12,5 мг/1000 мг. виробник «Берлінгер Інгейм» Фарма Табл і Ко, КГ, Німеччина або «Берлінгер Інгейм» GmbH A. S., Грелін, Мюнхен Відпуск: За рецептом. ⁵ Для докладної інформації див. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація для розпізнавання спеціалізованих видівенка, призначених виключно для спеціалістів у галузі опорожнення здоров'я, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, семінарах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Повна інформація про препарат, будь ласка, надішліть на електронну адресу: MPD@BIBMedialInformation@BIP@boehringer-ingenheim.com. При відсутності побічних реакцій, а також якщо лікарі не можуть при застосуванні лікарських засобів компанії «Берлінгер Інгейм», або якщо відомості про випуск нового виду, слід звернутися за телефоном +380 44 496 12 75, факсом +380 44 496 12 71 або електронною поштою: PV_Local_Ukraine@boehringer-ingenheim.com.

SC-116-100476 Metabolan SYNOARDY-05.20
Представителю «Берлінгер Інгейм» РДП БІФ КГ в Україні: 04075, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3-й поверх, тел. (044) 496-12-75.





Дорогі колеги!

Сподіваюся, що, попри складний і незвичайний рік, Ви все-таки змогли добре провести літню пору.

У Вас в руках новий номер нашого журналу. У цьому номері ми пропонуємо Вашій увазі деякі цікаві, на наш погляд, матеріали, які були представлені на віртуальних консилиумах, клінічних розборах, проведених в останні місяці. Ми дуже вдячні Вам за інтерес до цих віртуальних зустрічей, які кожен раз збирали кілька тисяч учасників.

Також ми публікуємо цікаву статтю наших колег зі Львова про ураження пародонту у хворих з цукровим діабетом. Як завжди, ми пропонуємо до Вашої уваги публікації наших закордонних колег, присвячені новим можливостям терапії пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, в тому числі з використанням сучасних комбінованих ін'єкційних цукрознижувальних препаратів.

Ми дуже сподіваємося на зустріч з Вами, шановні колеги, на щорічній конференції Української діабетологічної асоціації, яка відбудеться вже дуже скоро, 24-26-го вересня.

З побажаннями успішного і спокійного нового робочого і навчального року.

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^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, 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. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

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

MERCK  **acino**

УНІКАЛЬНИЙ ВІРТУАЛЬНИЙ ДОСВІД!

Карантин – не час припиняти свій професійний розвиток та не час перестати піклуватися про своїх пацієнтів!

В рамках розширення добре відомого вам Клубу ендокринологічних новацій, Українська діабетологічна асоціація представила інноваційну інтерактивну платформу для отримання нових знань, і не тільки в період карантину.

Цукровий діабет – глобальна медична проблема. Беручи до уваги велику кількість пацієнтів з діабетом, часте ураження у них різних органів, отримання сучасної об'єктивної інформації о патогенезі, діагностиці і принципах терапії хворих на цукровий діабет є важливим для лікарів різних спеціальностей.

З метою полегшення доступу лікарів до актуальної інформації про цукровий діабет Українська діабетологічна асоціація в рамках освітнього проекту провела серію вебінарів. На цих онлайн-лекціях була представлена можливість ставити питання лекторам в прямому ефірі, що задовільнило потребу лікарів в перевірненій інформації та допомогло знайти відповіді на дискусійні питання.

Вебінари освітлювали питання, які, незважаючи на безсумнівну актуальність і клінічну важливість, рідко обговорюються на конференціях, особливо за участю експертів, які представляють суміжні спеціальності.

Експертами в вебінарах виступили не тільки провідні ендокринологи нашої країни, а й лектори, чий презентації не завжди доступні ендокринологічній аудиторії. Так, с презентаціями на вебінарах Української діабетологічної асоціації виступили: відомий психіатр, д. мед. н., проф. **О. С. Чабан**, лікарі-кардіологи: д. мед. н., професор, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ДУ НДЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України **Мищенко Л. А.**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска» **Лутай Я. М.**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска» **Іркін О. І.**, д. мед. н., головний науковий співробітник відділу нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», голова «Української гіпофізарної спілки» **Гук М. О.**

Оскільки проблема діабету все більше привертає увагу терапевтів, лікарів сімейної медицини, саме презентації представників цих спеціальностей викликали найбільший інтерес – д. мед. н., завідувачки кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО **Кочуєвої М. Н.**, к. мед. н., доцента кафедри госпітальної терапії УжНУ, обласного спеціаліста-експерта ДОЗ ЗОДА з питань нефрології **Стрижака В. В.**, к. мед. н., доцента кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» **Чендея Т. В.**

Та, незмінно, запрошеними спікерами на наших вебінарах були відомі спеціалісти ендокринологи: професор, д. мед. н., зав. каф. ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова **Власенко М. В.**, д. мед. н., головний науковий співробітник ДНУ Центр інноваційних медичних технологій (ЦІМТ) НАН України **Жердьова Н. М.**, д. мед. н., завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України **Зінич О. В.**, завідувачка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», доктор медичних наук, професор **Пашковська Н. В.**, к. мед. н., ст. науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ Центр інноваційних медичних технологій (ЦІМТ) НАН України, **Саєнко Я. А.**, д. мед. н., завідувач кафедри ендокринології та клінічної фармакології Львівського Національного медичного університету **Урбанович А. М.**, д. мед. н., заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України **Юзвенко Т. Ю.**

Модератором вебінарів виступив член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, д. мед. н., заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика **Маньковський Б. М.**

Великий інтерес та жваву дискусію викликали доповіді іноземних спікерів. Провідний діабетолог Польщі, проф., завідувач кафедри ендокринології та внутрішніх захворювань медичного університету, м. Варшава **Лешек Чуприняк** виступив не лише цікаво, але й українською мовою!

З великим задоволенням хочеться представити ще одного спікера, майже незнайомого нашій аудиторії – професора **Даріо Рахеліча**, директора клініки діабету, ендокринології та обміну речовин при Університеті ім. Вука Врховача, Університетська лікарня Меркур, м. Загреб (Хорватія).

Даріо Рахеліч – президент Хорватського товариства діабету та метаболічних розладів при Хорватській медичній асоціації. Він також є членом виконавчого комітету Групи з вивчення діабету та харчування EASD, Хорватського ендокринологічного товариства, Хорватського товариства боротьби з ожирінням та Хорватського товариства онкоендокринологів, член Ради Міжнародної діабетичної федерації від Європи.

Проф. Рахеліч є автором кількох розділів в національних та міжнародних виданнях, статей у наукових журналах, був доповідачем на багатьох національних та міжнародних конференціях. Працював як запрошений науковець у лікарні Св. Михайла в Торонто (Канада), клініці Мейо в Рочестері (США) та клініці Мотол у Празі (Чехія).

Проф. Рахеліч є членом Американської колегії ендокринологів та Королівської колегії лікарів Единбурга. Має нагороди від Дослідницької групи з вивчення діабету та харчування EASD, Хорватського ендокринологічного товариства та нагороди Ецвіллера «Нова зірка».



Чабан Олег Созонтович

доктор медичних наук,
академік Академії Наук
Вищої Освіти України,
завідувач кафедри
медичної психології,
психосоматичної медицини
та психотерапії медико-
психологічного факультету
Національного медичного
університету
ім. О. О. Богомольця.



**Буз
Микола Александрович**

доктор медичних наук, головний
науковий співробітник відділу
нейроонкології та нейрохірургії
дитячого віку ДУ «Інститут
нейрохірургії ім. акад.
А. П. Ромоданова НАМН України»,
голова «Української гіпофізарної
спілки»



**Міщенко
Лариса Анатоліївна**

доктор медичних наук,
професор, завідувачка відділу
гіпертонічної хвороби ДУ НДЦ
«Інститут кардіології ім. акад.
М. Д. Стражеска» НАМН України



**Козуєва
Марина Миколаївна**

доктор медичних наук,
завідувачка кафедри
фтизіатрії, пульмонології та
сімейної медицини ХМАПО



**Лутай
Арслав Михайлович**

кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник
відділу реанімації та інтенсивної
терапії ДУ ННЦ «Інститут
кардіології імені акад.
М. Д. Стражеска»



**Стрижак
Василь Васильович**

кандидат медичних наук,
доцент кафедри госпітальної
терапії Уж НУ, обласний
спеціаліст-експерт
ДОЗ ЗОДА з питань
нефрології



Іркін Олег Ігорович

доктор медичних наук,
головний науковий
співробітник ЦІМТ,
доцент кафедри діабетології
Національної медичної
академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика



**Нергова
Надія Миколаївна**

доктор медичних наук,
головний науковий співробітник
відділу діагностики та лікування
метаболічних захворювань ДНУ
Центр інноваційних медичних
технологій (ЦІМТ) НАН України



**Маньковський
Борис Микитович**

член-кореспондент Національної
академії медичних наук України,
професор, заслужений діяч науки
і техніки України. Завідувач кафедри
діабетології Національної медичної
академії післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика, Голова правління
Української діабетологічної асоціації



Зінич Олеся Вадимівна

доктор медичних наук,
завідувач відділу вікової
ендокринології та клінічної
фармакології Інституту
ендокринології та обміну
речовин імені В. П. Комісаренка
НАМН України



Чуприняк Лешек

професор, завідувач кафедри
діабетології та внутрішньої
медицини Медичного Університету
Варшави, Польща. Багато років
успішно очолював Комітет
з питань післядипломної освіти
Європейської асоціації з вивчення
цукрового діабету (EASD).



Саєнко Ана Андріївна

кандидат медичних наук,
науковий співробітник відділу
діагностики та лікування
метаболічних захворювань ДНУ
Центр інноваційних медичних
технологій (ЦІМТ) НАН України



Урбанович Аліна

доктор медичних наук,
завідувач кафедри
ендокринології та клінічної
фармакології Львівського
Національного Медичного
Університету



**Власенко
Марина Володимирівна**

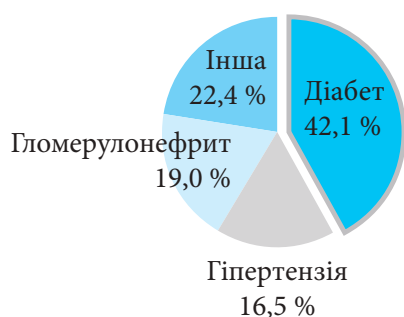
доктор медичних наук, зав. каф.
ендокринології Вінницького
національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова

Останні дослідження в галузі клінічної діабетології

Маньковський Б. М.

Діабет є провідною причиною хронічної хвороби нирок

Стандартизована за віком глобальна поширеність ХХН за причиною на 100 000 осіб у 2016 році¹



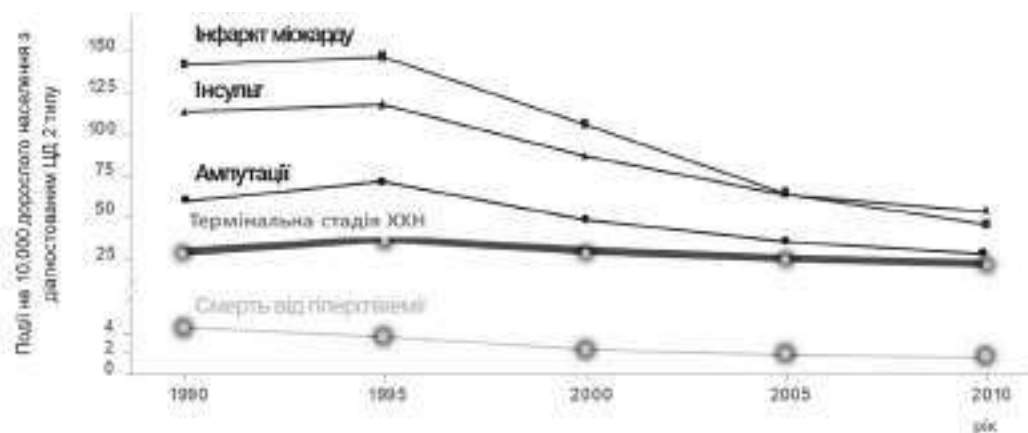
Діабет
Хронічна гіперглікемія
Хронічний підвищений рівень глюкози в крові спричинює структурні та функціональні пошкодження нирок²

ХХН
Порушення клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції нирок
Порушення фільтрація призводить до втрати метаболіту та гомеостазу електролітів

Множинні супутні захворювання для пацієнта

1. Xie Y et al. *Kidney Int.* 2018;94:567–81; 2. Alicic RZ et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45.

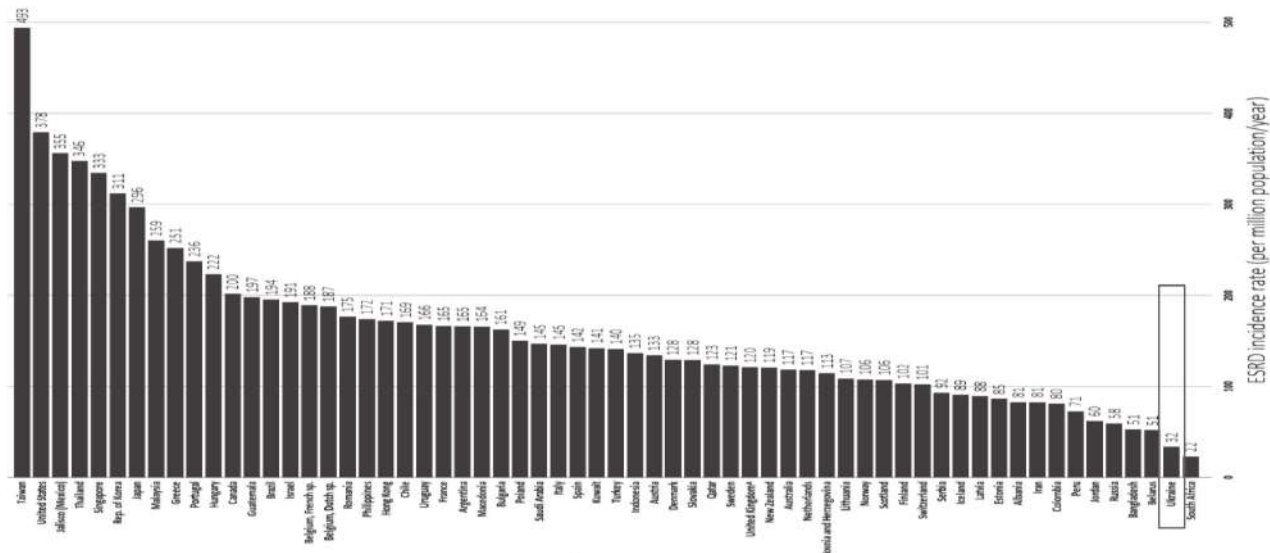
Досягнут прогрес щодо лікування ІМ та інсульту, проте необхідно зробити ще більше щоб вплинути на термінальну стадію ХХН у пацієнтів з ЦД 2 типу



ІМ – інфаркт міокарда, тХХН – термінальна хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

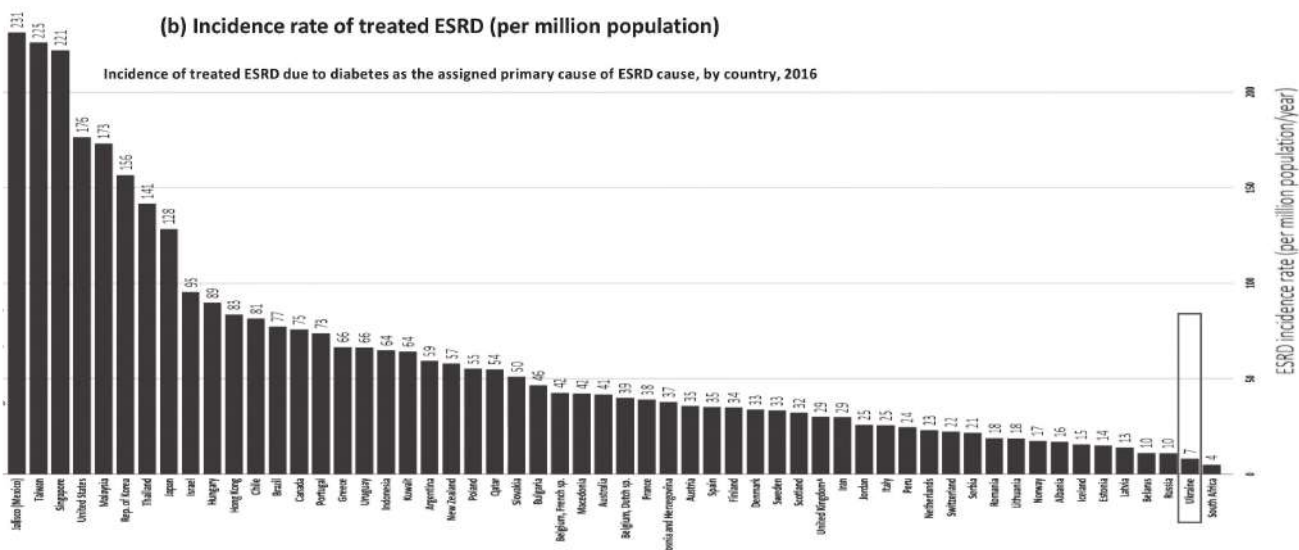
1. Gregg EW, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1514–1523.

Рівень захворюваності термінальної стадії ХНН (на мільйон населення) по країнах, 2016 рік



2018 Annual Data Report Volume 2 ESRD, Chapter 11.

Поширеність термінальної стадії ХНН в наслідок діабету як провідної причини тсХНН, по країнах, 2016



2018 Annual Data Report Volume 2 ESRD, Chapter 11.

ХХН 1–3 стадії є найбільш поширеною у пацієнтів із ЦД 2 типу

Поширеність стадій ХХН у хворих на ЦД 2 типу NHANES, 2007–2012



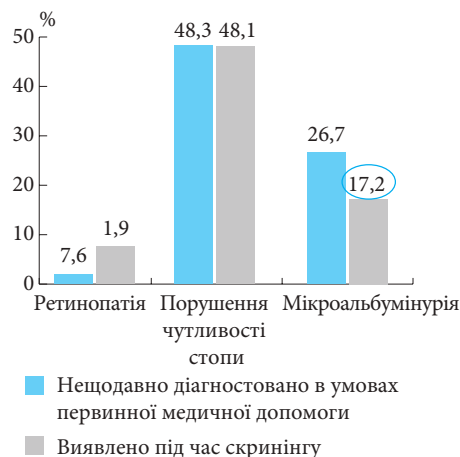
Загальна поширеність ХХН серед хворих на ЦД 2 типу становила 38,3 % (95% СІ: 35,8-40,8 %)

аХХН була визначена як: стадія 1, рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² та UACR ≥ 30 mg/g; стадія 2, рШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м² та UACR ≥ 30 mg/g; стадія 3a, рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²; стадія 3b, рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м²; стадія 4, рШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м²; стадія 5, рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey; UACR – urine albumin-to-creatinine ratio.

Wu B et al. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000154.

Ниркові ускладнення виникають на початку ЦД 2 типу

Поширеність мікросудинних ускладнень на момент діагностики ЦД²



Мікроальбумінурія виявлялася в обох групах на момент встановлення діагнозу¹

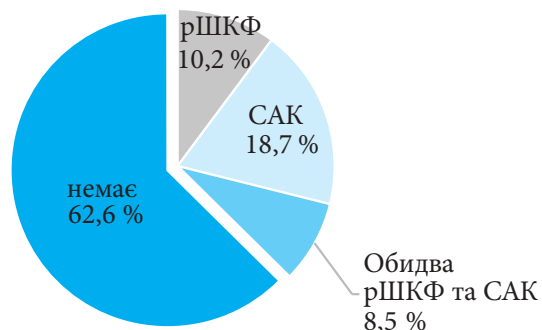
Після постановки діагнозу ЦД 2 типу, пацієнти повинні бути обстежені на ХХН²

ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Spijkerman AM et al. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2604–8; 2. Alicic RZ et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 2032–45.

Альбумін сечі та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації є двома ключовими маркерами ХХН

Розподіл маркерів ХХН в NHANES учасники з ЦД 2 типу 2013-2016 рр.



ХХН визначено як САК ≥ 30 мг/г чи рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; САК – співвідношення альбумін-креатинін сечі.

USRDS, United States Renal Data System, *USRDS Annual report 2018*. Available from: www.usrds.org/2018/view/v1_01.aspx (Accessed 3 Jan 2020).

Кардіо-ренальна патологія (СН та/або ХХН) – найчастіша перша коморбідність при ЦД 2 типу

Багатонаціональне обсерваційне когортне дослідження: Франція, Японія, Німеччина, Норвегія, Швеція, Англія.

Середнє спостереження: 4,5 роки.

772,336 пацієнтів із ЦД 2 типу без встановлених серцево-судинних захворювань.

Ціль:

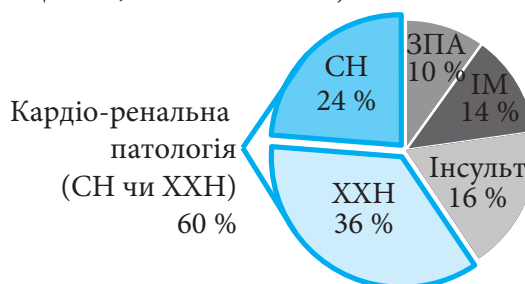
- Оцінити, як розвивається кардіо-ренальна патологія у хворих на ЦД 2 типу, які не мали в анамнезі СС захворювань
- Оцінити ризики смертності, які пов'язані з кардіо-ренальною патологією

СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Birkeland KI et al. Presentation at: EASD 55th Annual Meeting; September 16–20, 2019; Barcelona, Spain.

Перша коморбідність виявлена у пацієнтів з ЦД 2 типу без ССЗ в анамнезі

137,081 пацієнтів (18% від загальної кількості пацієнтів, які не мали ССЗ)



Кардіо-ренальна патологія була пов'язана з більшим ризиком смертності, ніж інсульт, ЗПА та ІМ

Кардіо-ренальна патологія була пов'язана з більшим ризиком смертності, ніж інсульт, ЗПА та ІМ

Недостатня увага приділяється діабетичній хворобі нирок

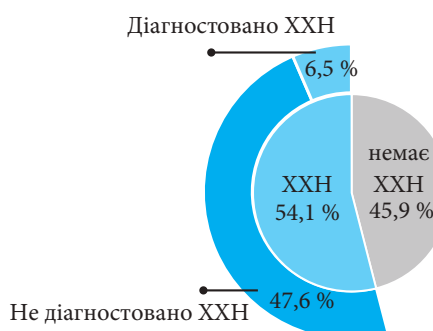
Primary care setting

9307 пацієнтів з ЦД 2 типу
15 місяців спостереження

СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет, ХХН – хронічна хвороба нирок, САК – співвідношення альбумін креатиніну, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

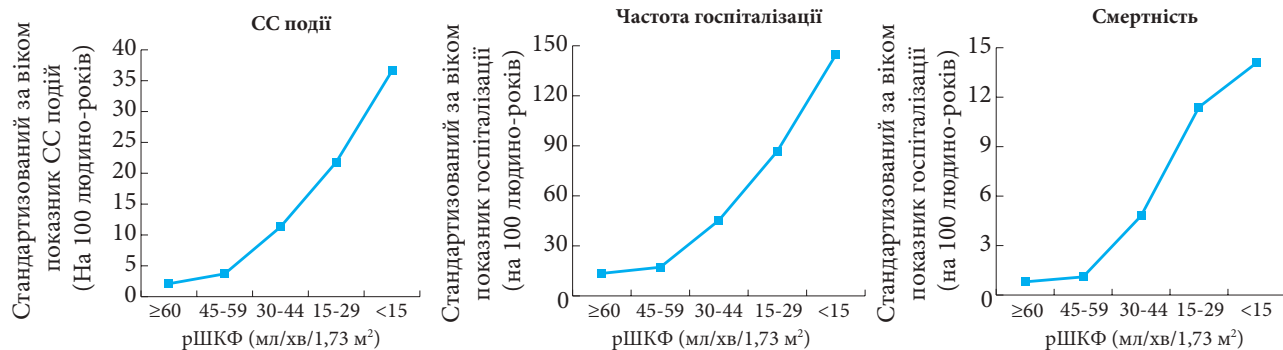
Szzech LA et al. PLoS One. 2014;9:e110535.

Поширеність ХХН у пацієнтів з ЦД 2 типу



Тест на ХХН сечі не достатньо використовується і діабетичну хворобу нирок значно НЕ діагностовано

Зниження функції нирок збільшує рівень смертності та госпіталізації¹

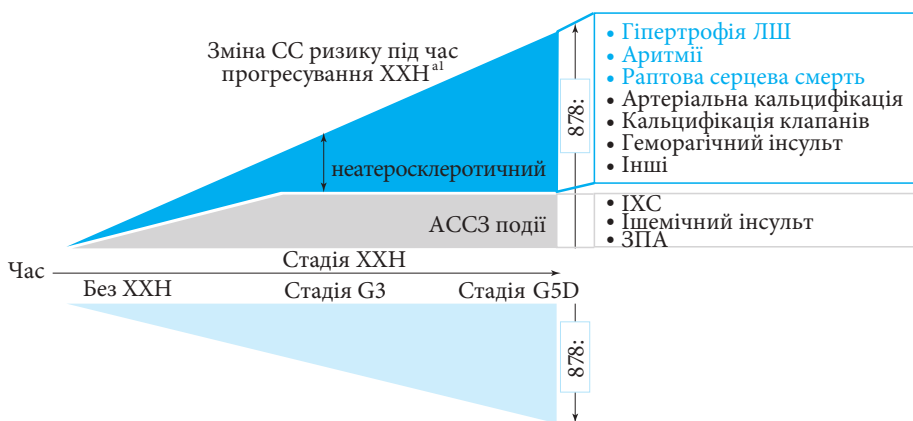


ХХН складає 23 % від усіх витрат на Medicare в США².

aCV event defined as hospitalization for coronary heart disease, heart failure, ischaemic stroke and peripheral artery disease. CC – серцево-судинні, ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

1. Go AS et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305; 2. USRDS. *USRDS Annual Data Report 2018, Volume 1, Chapter 7.* https://www.usrds.org/2018/view/v1_07.aspx (Accessed 3 Jan 2020).

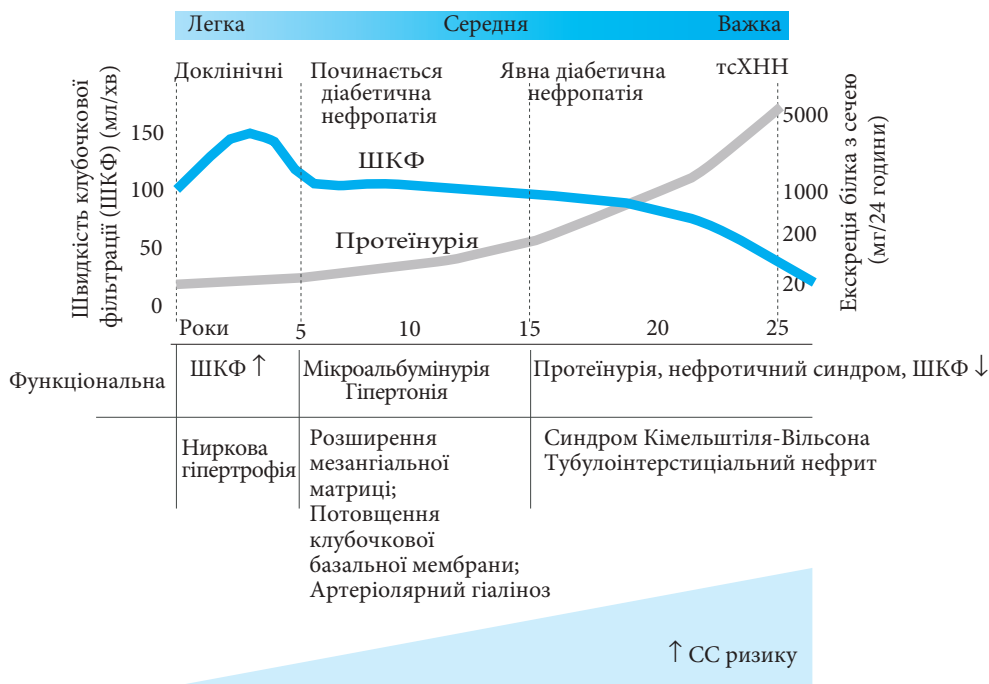
З прогресуванням ХХН переважає ризик СС подій неатеросклеротичного генезу



ХХН-хронічна хвороба нирок, ЛШ-лівий шлунок, СС-серцево-судинний, АССЗ- атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, ІХС-ішемічна хвороба серця, ЗПА-захворювання периферичних артерій.

1. Wanner C et al. *Lancet.* 2016;388:276–284; 2. USRDS 2018 ADR: Chapter 4. https://usrds.org/2018/view/v1_04.aspx. Accessed March 2020

З прогресуванням ХХН переважає ризик СС подій неатеросклеротичного генезу



САК – співвідношення альбумін-креатинін; ХХН – хронічна хвороба нирок; СС – серцево-судинний; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; тсХНН – термінальна стадія хронічної ниркової недостатності.

Williams ME. Med Clin North Am. 2013;97:75-89.

Оцінка функції нирок і пошкодження

Функція нирок

Зниження рШКФ

- Розрахуйте з концентрації креатиніну в сироватці
- рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (Стадія 3а-5)

Пошкодження нирок:

Альбумінурія

- Альбумінурія ≥ 30 мг/24 години
- САК ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]

Порушення обміну речовин

- Аномалії, виявлені гістологією
- Структурні відхилення
- Трансплантації нирок

Діагностика ХХН вимагає двох вимірювань в проміжку один від одного не менше 3 місяців.

САК – співвідношення альбумін-креатинін; ХХН – хронічна хвороба нирок; СС – серцево-судинний; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; тсХНН – термінальна стадія хронічної ниркової недостатності.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150.

Класифікація ХХН за рівнем рШКФ та альбумінурії

Категорія ШКФ	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Функція нирок
G1a	≥ 90	нормальна або підвищена ШКФ
G2a	60–89	незначне зниження ШКФ ^b
G3a	45–59	зниження ШКФ поміж незначним і помірним
G3b	30–44	зниження ШКФ поміж помірним і важким
G4	15–29	важке зниження ШКФ
G5	< 15	термінальна ниркова недостатність

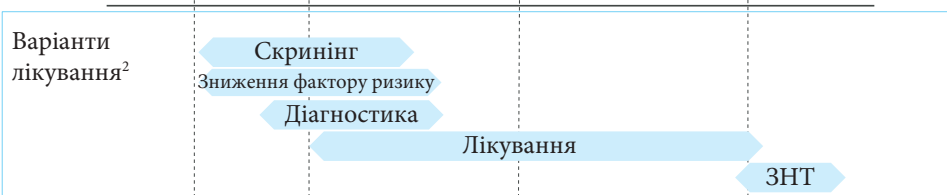
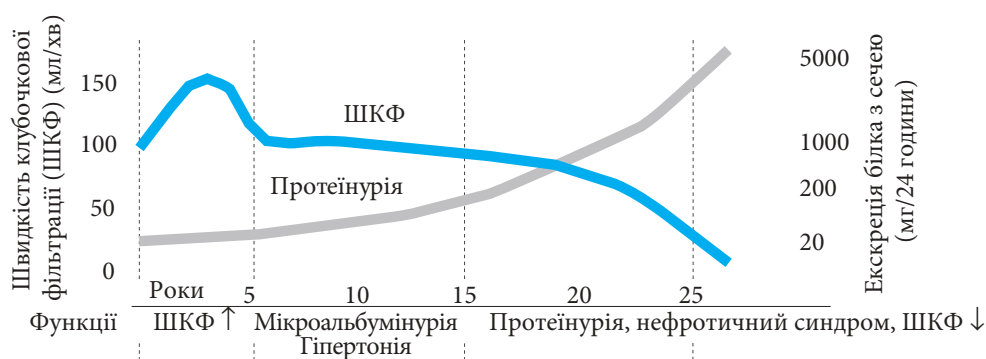
Категорія	Добова втрата з сечею (мг/24 годин)	Індекс альбумін/креатинінс (мгммоль ¹)	Індекс альбумін/креатинінс (мг/г)	Альбумін в сечі
A1	< 30	< 3	< 30	Норма до слабо підвищений
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно збільшений ^b
A3	> 300	> 30	> 300	Значно збільшений ^d

ХХН класифікується на підставі причині, рШКФ та альбумінурії.

^aDoes not fulfill the criteria for CKD in the absence of evidence of kidney damage; ^bRelative to young adult level; ^cApproximate equivalent; ^dIncluding nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [UACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol])

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.

Путь лікування пацієнта з діабетичною хворобою нирок¹

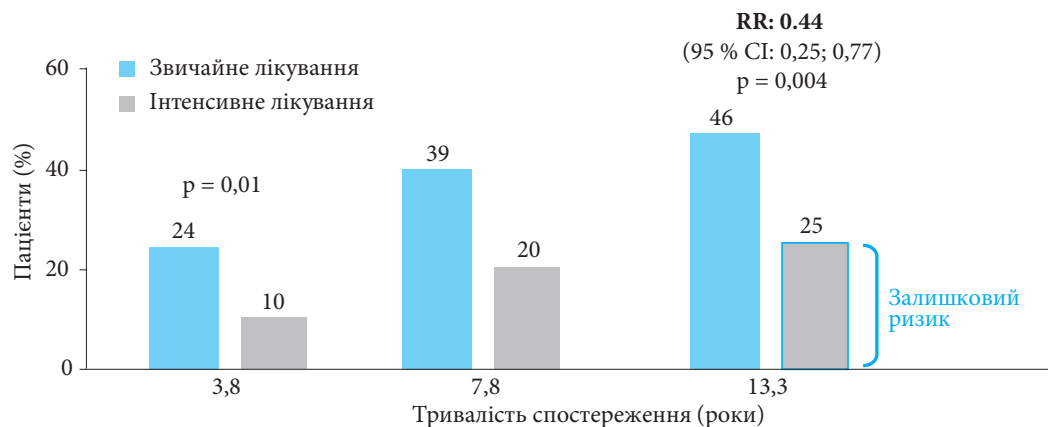


DKD – diabetic kidney disease; ESRD – end-stage renal disease; GFR – glomerular filtration rate, ЗНТ – замісну ниркову терапію.

1. Williams ME. *Med Clin North Am.* 2013;97:75–89; 2. Levey et al. *Kidney Int.* 2005;67:2089–2100.

Залишковий ризик нефропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу

STENO-2: Залишковий ризик нефропатії у пацієнтів, рандомізованих на багатофакторну інтенсивну медичну терапію^b

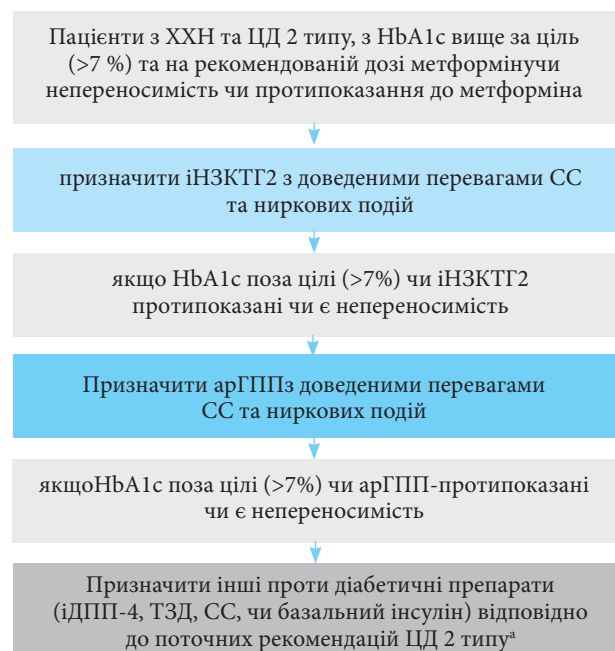


^a Diabetic nephropathy was defined as a urinary albumin excretion of more than 300 mg per 24 hours in two of three consecutive sterile urine specimens; ^b Antidiabetic therapy, antihypertensive agents, statins, aspirin, vitamins C and E. CI – confidence interval; RR – relative risk; T2D – type 2 diabetes.

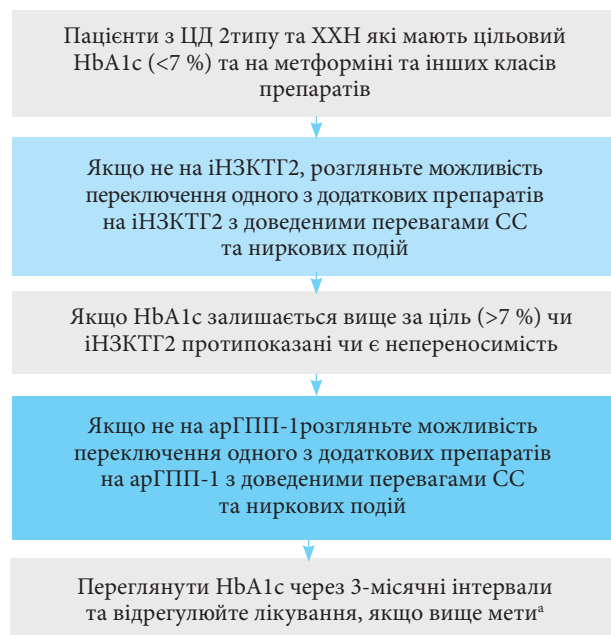
Fioretto P, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:19–25.

ERA-EDTA рекомендує перейти на іНЗКТГ-2 плюс метформін, для пацієнтів з ХХН та ЦД 2 типу які мають НbA1c <7 % та знаходяться на метформіні та інших класів препаратів

Пацієнти з ЦД 2 типу та ХХН, які мають НbA1c вище за ціль (>7 %) після першого кроку лікування



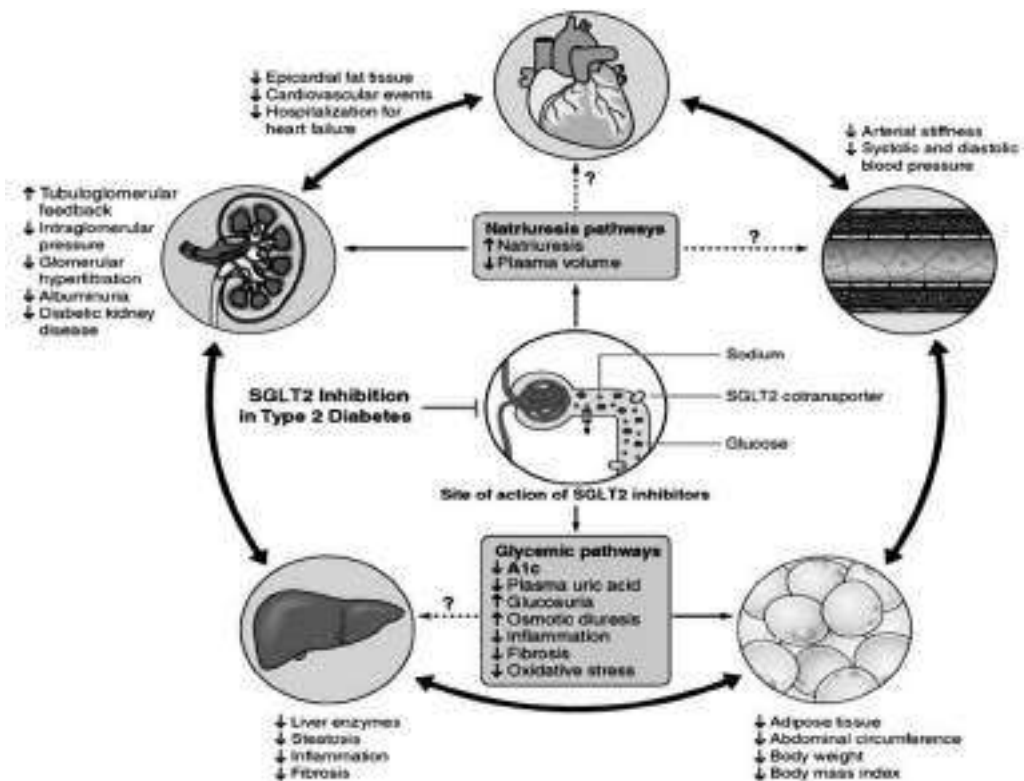
Пацієнти з ЦД 2 типу та ХХН, які мають цільовий НbA1c (<7 %) після першого кроку або комбінованого лікування



ХХН визначали як рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² або рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² та мікро- або макроальбумінурія.

Sarafidis P et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:208-230.

Метаболічні та кардіо-ренальні ефекти інгібіторів НЗКТГ2



Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 35, Issue Supplement_1, January 2020, Pages i3–i12, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz230>.

Сучасні підходи до діагностики та лікування акромегалії

Гук М. О.

Акромегалія. Терміни та цифри

- Акромегалія (код МКБ – E22.0) – це тяжке нейроендокринне захворювання, яке обумовлене хронічною гіперпродукцією гормону росту – СТГ (соматотропіну)
- 95% – СТГ-продукуючі аденоми гіпофіза, 2% – СТГ-секретуючі пухлини позагіпофізарної локалізації,
- менше 3% – інтра і екстракраніальні соматоліберин-продукуючі пухлини (гамартома гіпоталамуса, карциноїд бронхів, ШКТ, дрібноклітинний рак легень)
- Найбільш часто діагностуються у віці 20-40 років.
- Час від появи перших ознак до встановлення діагнозу 5-15 років (для різних країн)
- Поширення – 60 випадків на мільйон населення. Таким чином – в Україні нараховується біля 2500 акромегалів (!!!). Щорічно повинно діагностуватися біля 100-150 первинних випадків захворювання в Україні.
- Наш інститут тільки в останні роки завдяки тісній співпраці з інститутами ендокринології оперує близько 45-50 випадків акромегалії

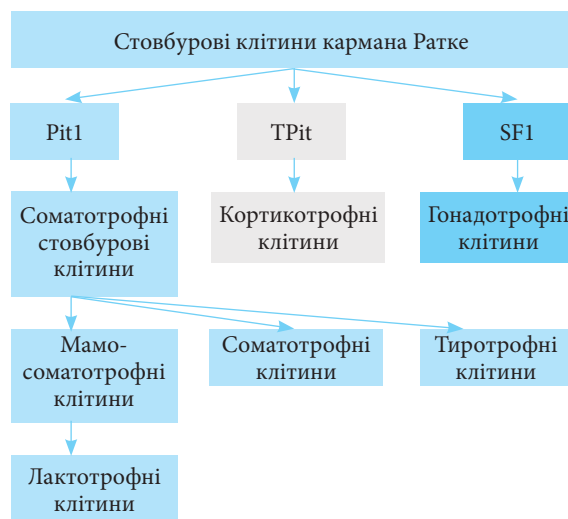
Аденоми гіпофіза, контроверсійна природа

- Аденоми гіпофіза є доброякісними пухлинами
- Злоякісна форма пухлин аденогіпофіза представлена аденокарциномами, основною відмінністю яких є наявність метастазів.
- Однак, не зважаючи на доброякісну природу аденом гіпофіза, біля 40% з них мають ознаки агресивної біологічної поведінки — рецидиви, інвазивний характер росту, резистентність до терапії.
- Гістологічна класифікація за морфологічними властивостями пухлини (ВООЗ, 2004) **не дає відповіді** на питання щодо:
 - прогнозу перебігу захворювання, з огляду на неможливість оцінити біологічну активність
 - оцінки секреторної активності клітин пухлини

СТГ – продукуючі пухлини гіпофіза та Акромегалія: генотипи захворювання

1. Препубертатні генетично-зумовлені форми гігантизму, акрогігантизму, акромегалії (4-5% СТГ-АГ):
 - FIRA
 - X-lag акрогігантизм
 - Комплекс Карні
 - С-м Мак-Кьюна-Олбрайта
 - МЕН синдром 1 та 4 типів
2. Постпубертатні спорадичні форми (власне «Акромегалія») – 95%

Фактори транскрипції



Adenoma type	Morphological variants	Pituitary hormones and other immunomarkers	Transcription factors and other cofactors
Somatotroph adenoma	Densely granulated somatotroph adenoma	GH \pm PRL \pm α -subunit LMWCK (perinuclear or diffuse)	PIT-1
	Sparsely granulated somatotroph adenoma	GH \pm PRL CK (dot-like; fibrous body)	PIT-1
	Mammotroph adenoma	GH \pm PRL \pm α -subunit	PIT-1, ER α
	Mixed somatotroph-lactotroph adenoma	GH \pm PRL (in different cells) \pm α -subunit	PIT-1, ER α
Lactotroph adenoma	Sparsely granulated lactotroph adenoma	PRL	PIT-1, ER α
	Densely granulated lactotroph adenoma	PRL	PIT-1, ER α
	Acidophil stem cell adenoma	PRL \pm GH, LMWCK (fibrous body)	PIT-1, ER α
Thyrotroph adenoma		b-TSH, α -subunit	PIT-1, GATA2
Corticotroph adenoma	Densely granulated corticotroph adenoma	ACTH, LMWCK (diffuse)	T-PIT
	Sparsely granulated corticotroph adenoma	ACTH, LMWCK (diffuse)	T-PIT
	Crooke's cell adenoma	ACTH, LMWCK (ring-like)	T-PIT
Gonadotroph adenoma		b-FSH, b-LH, α -subunit	SF-1, GATA2, ER α
Null cell adenoma		No markers	None
Plurihormonal adenoma	Plurihormonal PIT-1 positive adenoma (previously called subtype 3 adenoma)	GH, PRL, b-TSH, \pm α -subunit	PIT-1
	Adenoma with unusual immunohistochemical combination	Various	

Акромегалія. Підтвердження діагнозу аденоми гіпофіза (спеціалізована медична допомога – ендокринологи і нейрохірурги)

- Лабораторна діагностика: підвищений рівень СТГ (гормона роста) і ІФР-1 (соматомедіну С), ПРЛ (пролактін) сироватки крові.
- Інструментальна діагностика – МРТ гіпофіза + МРТз контрастом!

Оцінка ступеня інтенсивності сигналу на T2-зважених МР-зображеннях

ІФР-1 як діагностичний маркер

- ІФР-1 відповідальний за більшість клінічних проявів акромегалії
- Зміст ІФР-1 відображає середній рівень ГР за попередній день
- ІФР-1 на відміну від ГР стійкий до коливань протягом короткого періоду часу завдяки тривалому періоду напів виведення
- Навіть «нормальний» рівень ГР супроводжується підвищенням концентрації ІФР-1 при акромегалії

Нормальна вісь ГР-ІФР-1 та ключові ефекти ІФР-1

1. Циркулюючий ГР зв'язується з рецепторами ГР в периферичних тканинах, що викликає секрецію ІФР-1.
2. Рецептори ІФР-1 присутні на всіх типах клітин.
3. ІФР-1 виробляється головним чином печінкою і діє як ендокринний гормон паракринним і аутокринним способом, впливаючи як на місцеві, так і на дистальні мішені.

Супер-ранній Скринінг Акромегалії – це наукова фантастика чи реальність?

Як направити «правильного пацієнта» на скринінгове дослідження ІФР-1?

- Системи розпізнавання рис обличчя
- Обробка даних моніторингу життєдіяльності (храп та нічні апное, збільшення потовиділення)
- Обробка даних щодо збільшення потреби в нерецептурних анальгетиках, запити на заміну взуття більшим розміром, тощо.

Принципи лікування акромегалії

Вже на етапі встановлення діагнозу передбачається мультидисциплінарний підхід

Довгостроковий контроль біохімічних показників досягається менш ніж у 65 % пацієнтів після хірургічної резекції пухлини, незважаючи на використання нових хірургічних методів.

Лікування акромегалії та супутніх захворювань є складним і вимагає комплексного підходу з координацією багатопрофільної команди лікарів, які є **експертами в лікуванні пухлин гіпофіза**.

Підхід до лікування:

Багатопрофільний командний підхід у висококваліфікованому центрі лікування пухлин гіпофіза, коли це можливо

Мета лікування акромегалії згідно міжнародним протоколам

1. Контроль біохімічних показників активності ІФР-1, ГР
2. Контроль розміру пухлини і запобігання локального мас-ефекту
3. Зменшення ознак і симптомів захворювання
4. Запобігання та/або поліпшення супутніх захворювань
5. Запобігання ранньої смертності

Для досягнення мети лікування необхідно:

- Ефективна терапія, спрямована на зниження рівня ІФР-1 і СТГ
- Регулярна клінічна оцінка та лікування супутніх захворювань (системних проявів акромегалії)

Вимоги до хірургії

- Досвід хірурга не менше 50 трансназальних операцій на рік
- Сучасне оснащення – HD-ендоскоп, мікроскоп, хірургічний доплер, мікроінструментарій
- **Робота у спеціалізованому хірургічному центрі з можливістю мультидисциплінарної взаємодії нейрохірургів, ендокринологів та радіологів**

Що необхідно знати клініцисту про лікування цукрового діабету 2 типу. Розбір клінічного випадку

Жердьова Н. М.

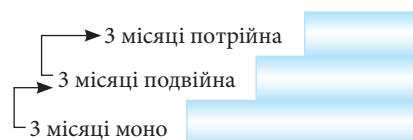
В усьому світі **425 млн** Мають цукровий діабет (2017)

1 із 2 дорослих мають не діагнований діабет (212 млн)

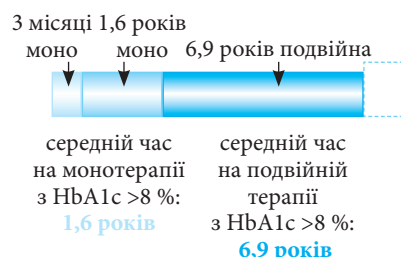
зростання захворюваності **48 %**

1. 2017 IDF Diabetes Atlas 8th Edition: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>; 2. www.who.int/diabetes/global-report

Настанови ADA/EASD, AACE^{1,2}: інтенсифікація лікування протягом 3-х місяців



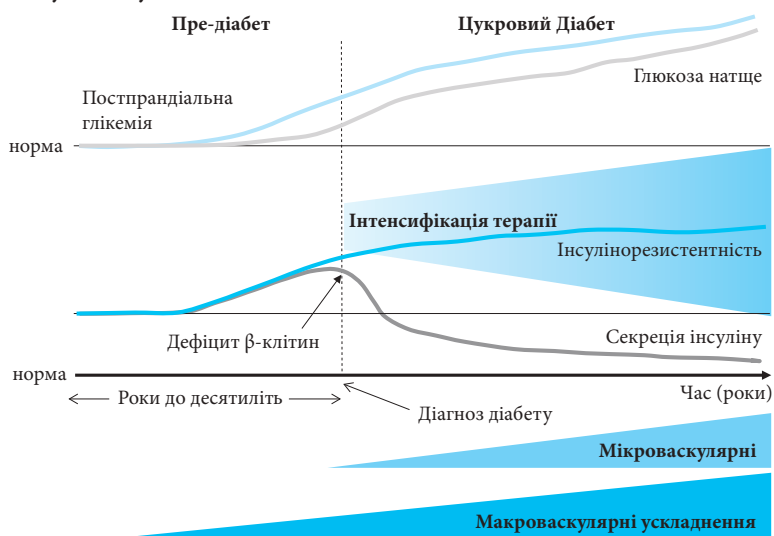
Реальна практика: клінічна інерція³ (n=81 573)



1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149. 2. Garber A, Abrahamson M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract.*2016;22:84–113. 3. Khunti K, et al. *Diabetes Care* 2013;36:3411–3417; 3. Zafar A *Diabet Med* 2015;32:407–413.

На момент діагностики

Вже сформовані патогенетичні компоненти цукрового діабету 2 типу



Адаптовано із Ryden L et al. *Eur Heart J.* 2013; 34:3035–3087.

50 %

Пацієнтів з ЦД 2 типу мають ризик розвитку СН¹

40 %

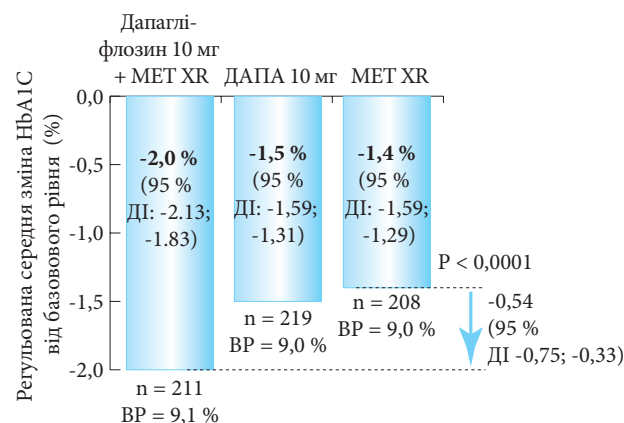
Пацієнтів з ЦД 2 типу мають ризик розвитку ХХН²

Обираємо цукрознижувальну терапію з метою попередження ризику розвитку важких ускладнень ЦД 2 типу³

ХХН – хронічна хвороба нирок, ХХН – хронічна хвороба нирок.

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019; 42 (suppl 1): S103-S112. 2. Alicic RZ et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-2045; 3. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.

Форксіа 10 мг + метформін XR знижує НbA1c на 2,0 %



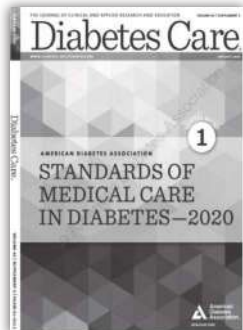
Дапа – Дапагліфозин, MET – метформін, BP вихідний рівень, ДІ – довірчий інтервал, НbA1c – глікований гемоглобін.

1. Адаптовано із Henry RR, et al. *Int J Clin Pract* 2012;66(5):446-456.

Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2020

«ЧАС В ДІАПАЗОНІ цільових значень глікемії»

Якщо глікемія протягом доби від $\approx 4,0$ до $10,0$ ммоль/л складає більше 70% часу – це відповідає рівню НbA1c = 7,0%



НbA1c глікований гемоглобін, ЦД цукровий діабет

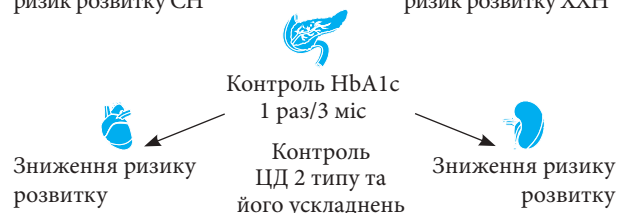
1. Адаптовано із *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.

50 %

Пацієнтів з ЦД 2 типу мають ризик розвитку СН¹

40 %

Пацієнтів з ЦД 2 типу мають ризик розвитку ХХН²



ХХН – хронічна хвороба нирок, ХХН – хронічна хвороба нирок.

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019; 42 (suppl 1): S103-S112. 2. Alicic RZ et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-2045; 3. *Diabetes Care* 2020;43 (Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.

Які наслідки мають пацієнти з ЦД 2 типу, які не дотримуються рекомендацій лікаря?

У пацієнтів з діабетом невідповідність до лікування призводить до...

- Ризик смертності – **81 %**
- Загальний рівень госпіталізацій – **58 %**
- Ретинопатія – **104 %**
- Нефропатія – **91 %**
- Нейропатія – **83 %**

Arch Intern Med. 2006 Sep 25;166(17):1836-41.
Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jan;123:55-62. doi: 10.1016/j.diabres.2016.11.007.
 Epub 2016 Nov 19.

Роль лікаря сімейної медицини в веденні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Кочуєва М. М.

Статистика цукрового діабету в Україні

1. Кількість хворих щорічно збільшується в усіх країнах на 5-7 %, кожні 13-15 років кількість хворих на цукровий діабет подвоюється - переважно це стосується кількості хворих на цукровий діабет II типу
2. За даними ВООЗ, у 2019 році кожні 8 секунд в світі від цієї хвороби помирала одна людина
3. В Україні зареєстровано близько 1 млн 300 тисяч хворих на цукровий діабет і щорічно реєструють більше 100 тисяч нових випадків
4. Однак, наряду з кожним зареєстрованим існує 2-2,5 недіагностованих хворих

КЗОЗ «Харківський міський центр здоров'я» 05 Листопада 2019 року. Рубрика: Новини; <http://www.umj.com.ua/article/40381/cukrovij-diabet-suchasna-paradigma-likuvannya>

Від чого помирають хворі на ЦД?

XXI століття ознаменувалося епідемією метаболічних факторів ризику ССЗ – ожиріння, порушеної толерантності до глюкози, цукрового діабету ЦД в 2-4 рази збільшує ризик розвитку ССЗ, а смертність при їх поєднанні зростає в 4-5 разів. Сьогодні ЦД розглядають еквівалентом клінічно значущих ССЗ.

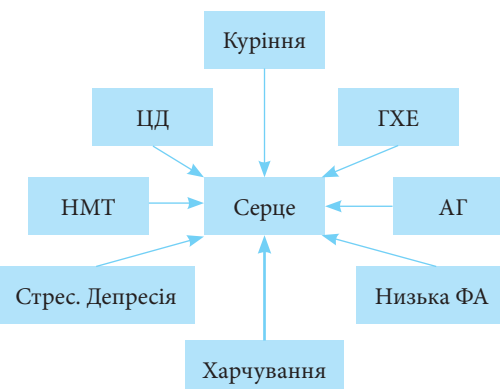


Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2014. – №13. – С. 943-958. Кроненберг, Г.М. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с. Lorber, D. Importance of cardiovascular disease risk with type 2 diabetes mellitus / D. Lorber // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2014. – Vol.7. – P.169 – 183; International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition. – 2013. – Access mode: <http://www.idf.org/diabetesatlas>; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P.160–167; Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P.Zimmet, J. Shaw, G.Alberti // Diabetic medicine. – 2003. – Vol. 20(9). – P.693–702.

American diabetes association standards of medical care in diabetes – 2018

За останні 10 років збільшилася частка пацієнтів з діабетом, які досягли рівня, що рекомендується до HbA1C, артеріального тиску і ЛПНЩ-холестерину
 Це супроводжується поліпшенням серцево-судинних результатів і призвело до істотного скорочення мікросудинних ускладнень на кінцевій стадії
 Проте, 33-49% пацієнтів все ще не відповідають цілям глікемії, артеріального тиску та холестерину, і тільки 14% відповідають всім трьом цілям

Обґрунтовано припущення, що прогрес контролю серцево-судинного ризику може сповільнитися !!!



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. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 // *Diabetes Care* Volume 41, Supplement 1, January 2018 S3 | <https://doi.org/10.2337/dc18-SPPC01>. Wang J, Geiss LS, Cheng Y, et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988-2008. *Diabetes Care* 2011;34:1579–1581.

Шляхи вирішення проблеми

1

Сучасні медичні препарати дозволяють уникнути багатьох ускладнень хвороби і забезпечити людям із таким діагнозом повноцінне життя

Однак хвороба потребує суттєвого перегляду звичок, суворого дотримання здорового образу життя і постійного прийому препаратів

Якщо хворі на цукровий діабет в розвинутих країнах можуть розраховувати на забезпечення вартісними апаратами контролю й якісними ліками, то в Україні люди з цукровим діабетом не завжди можуть безкоштовно отримати навіть життєво необхідний інсулін та інші ЦЗ-препарати

Крім того, навіть досвідчені "діабетики" в країні часто не знають елементарних речей, які стосуються хвороби, тому не можуть уникнути серйозних ускладнень, які вона викликає

2

Постійний одночасний контроль артеріального тиску, ліпідів і глікемії

Прийом сучасних лікарських препаратів

Постійне лікування на тлі здорового способу життя

Орієнтація бюджету на життєвотривучі заходи

Освітні програми для пацієнтів

Українські національні новини інформаційне агентство, 14.11.2018.

Пацієнт з цукровим діабетом 2 типу



1. Annual report of Endocrinology in Ukraine, 2016. 2. Wu B et al. Article and supplementary tables. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016.

Шлях пацієнта з цукровим діабетом 2 типу



1. Annual report of Endocrinology in Ukraine, 2016. 2. Wu B et al. Article and supplementary tables. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016.

Пацієнт з ЦД 2 типу на прийомі у сімейного лікаря

4 признаки метаболічних порушень



Цукровий діабет 2 типу?

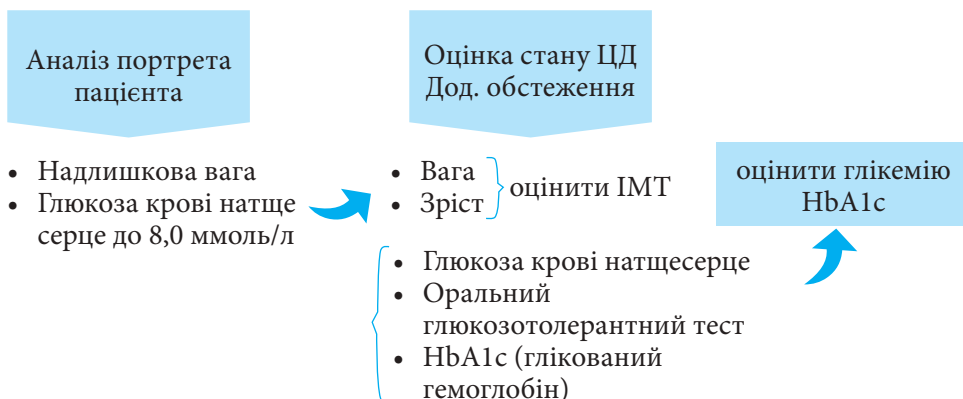
Аналіз портрета пацієнта

- Надлишкова вага
- Високий АТ
- Високий ХС, ТГ
- Високий цукор крові

HbA1c – глікований гемоглобін, ХС – холестерин, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

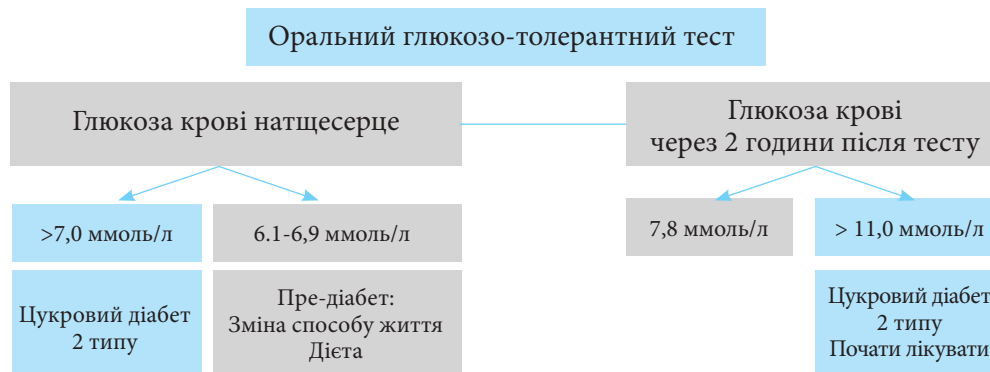
1. Iglay K et al. Curr Med Res Opin. 2016;32:1243-1252. 2. Annual report of Endocrinology in Ukraine, 2016.

Пацієнт з ЦД 2 типу на прийомі у сімейного лікаря



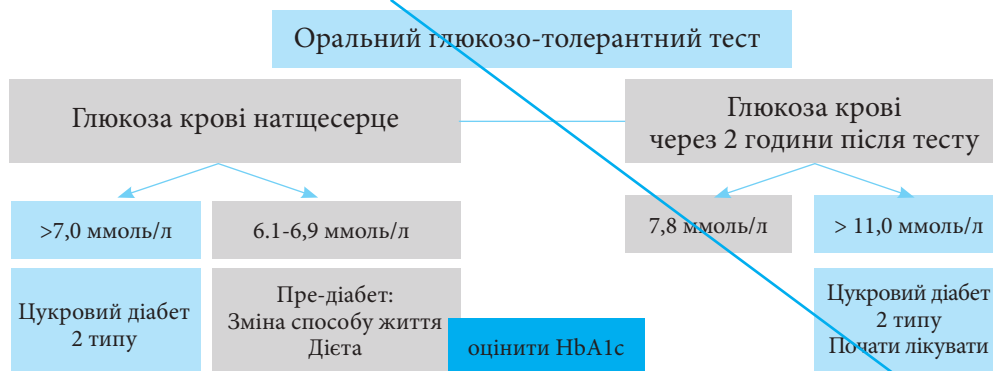
https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf

Додаткові обстеження пацієнта з факторами ризику ЦД 2 типу



https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf

Додаткові обстеження пацієнта з високим рівнем глюкози крові

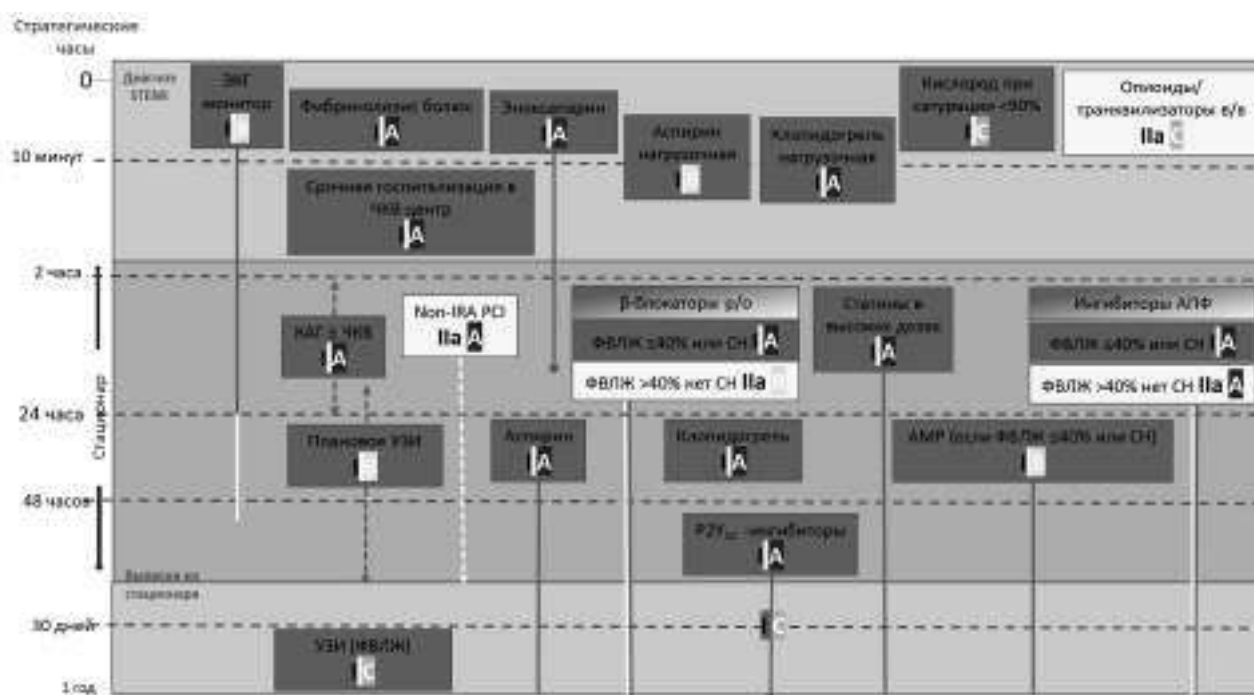


https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf

Особливості терапії цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з серцево-судинними подіями

Іркін О. І., Лутай Я. М.

Пацієнт з ГКС з елевацією ST після ТЛТ



ЧКВ – чрескожне коронарне втручання; ФВЛЖ – фракція выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; Non-IRA PCI – ЧКВ артерии, не связанной с инфарктом; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ТЛТ – тромболитическая терапия; КАГ – коронарная ангиография; ГКС – острый коронарный синдром; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Адаптовано з: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2017) 00, 1-66.

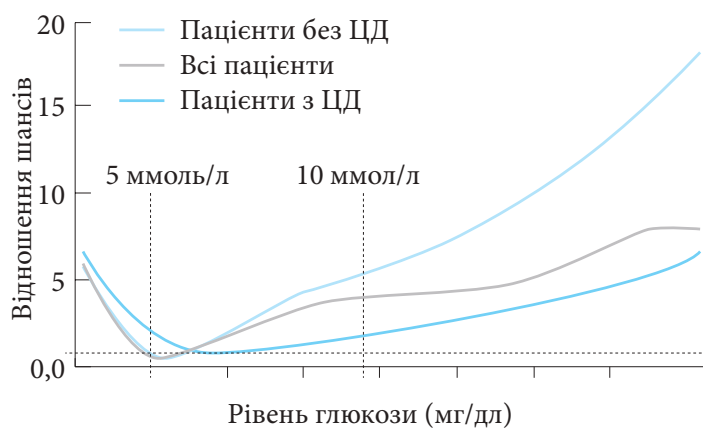
З якого рівня глікемії починати терапію у пацієнта з ГКС з елевацією сегменту ST?

Догоспітально: Креатинін – 120 мкмоль/л, АЛТ – 45 Од/л, АСТ – 60 Од/л
 Гемоглобін – 134 г/л, Лейкоцити – $12,3 \cdot 10^9$ /л, Тромбоцити – $250 \cdot 10^9$ /л,
 ХС – 6,0 ммоль/л, Глюкоза – 12,3 ммоль/л
 При госпіталізації: Рівень глюкози (експрес метод) – 13,3 ммоль/л

Рекомендації щодо гіперглікемії	Клас	Рівень
Рекомендовано вимірювати рівень глікемії у всіх пацієнтів при первинному огляді та потім проводити частий моніторинг глікемії у пацієнтів з ЦД або гіперглікемією (рівень глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л)	I	C

ХС – загальний холестерин, АСТ – аспаратамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза, ГКС – гострий коронарний синдром, ЦД – цукровий діабет.

Рівень глюкози та летальність пацієнтів з ГІМ (n=16871)



ГІМ – гострий інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет

Kosiborod M, et al. Circulation. 2008;117:1018-1027.

Дослідження NICE-SUGAR

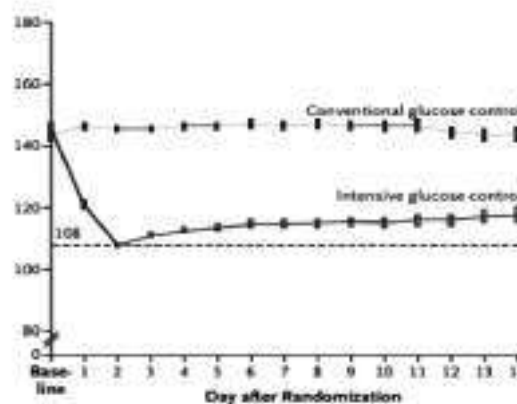
- Рандомізовані 6104 пацієнти у межах 24 годин від госпіталізації до ВРІТ
- Група інтенсивного лікування – цільовий рівень глюкози 4,5 – 6,0 ммоль/л
- Група звичайного контролю – цільовий рівень 10 ммоль/л або менший
- Первинна кінцева точка: смерть від всіх причин протягом 90 днів
- Хірургічні хворі ~ 37 %, сепсис ~ 21 %, травма ~ 15 %, ЦД в анамнезі ~ 20 %, ШВЛ ~ 93 %

Які препарати слід застосовувати? Які цільові рівні глюкози?

Рекомендації АДА (2020)

- Розпочати терапію інсуліном для корекції стійкої гіперглікемії понад ≥ 180 мг/дл (10 ммоль/л). Рекомендовано підтримувати цільовий рівень глюкози у межах від 140-180 мг/дл (7,8-10,0 ммоль/л) у більшості реанімаційних та нереанімаційних пацієнтів (рівень доказів А);
- Жорсткіший цільовий рівень 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л) може розглядатися для окремих пацієнтів, якщо його вдається досягти без значимої гіпоглікемії (рівень доказів С).

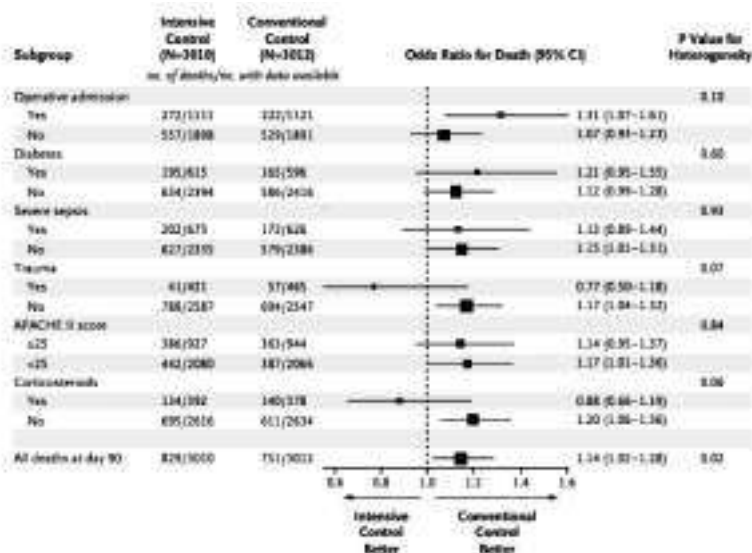
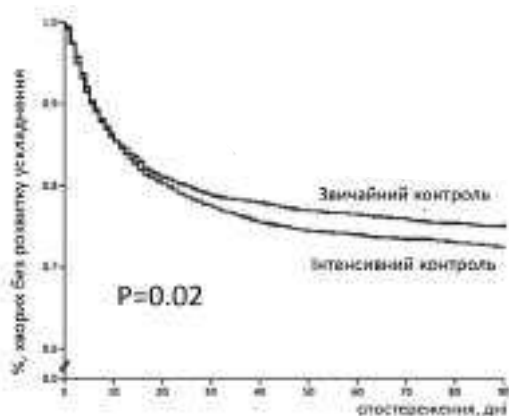
1. Адаптовано із *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.



*Контроль рівня глюкози в крові був досягнутий із застосуванням внутрішньовенної інфузії інсуліну в фізіологічному розчині. У групі пацієнтів, яким призначено звичайний контроль глюкози, інсулін вводили, якщо рівень глюкози в крові перевищував 180 мг/дл; введення інсуліну було зменшено, а потім припинено, якщо рівень глюкози в крові впав нижче мг/дл. (8,0 ммоль на літр)

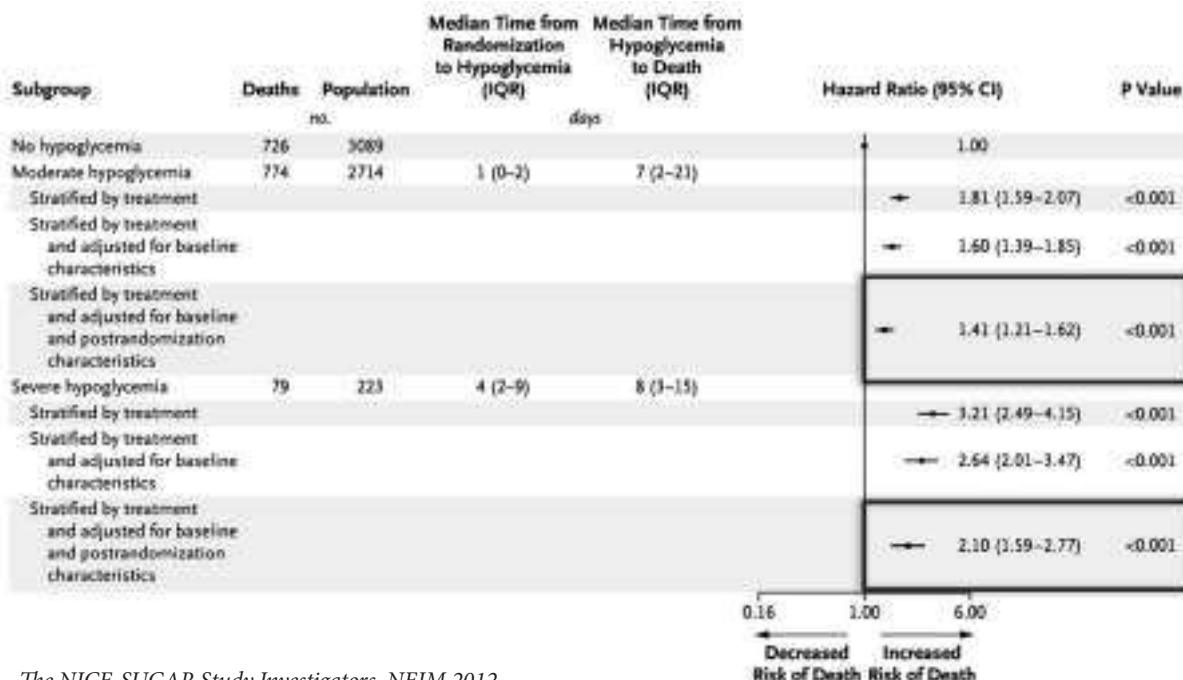
ЦД – цукровий діабет, ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії, ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Дослідження NICE-SUGAR



Спостереження 6026 пацієнтів

- Інтенсивний контроль – 4,5-6,0 ммоль/л, звичайний – ≤ 10 ммоль/л
- Гіпоглікемія помірна (2,3-3,9 ммоль/л) – 2714 (45,0 %), 82,4 % – група інтенсивного контролю
- Гіпоглікемія виражена (≤ 2,2 ммоль/л) – 223 (3,7%), 93,3% група інтенсивного контролю
- Летальність 23,5 % – без гіпо-, 28,5 % - помірна гіпо- та 35,4 % – виражена гіпоглікемія



The NICE-SUGAR Study Investigators, NEJM 2012.

Гіпоглікемія

Рівні гіпоглікемії:

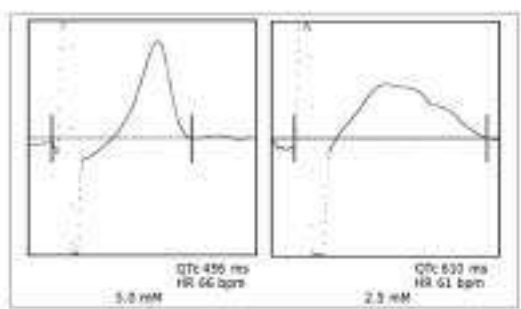
- рівень глюкози 54-70 мг/дл (3.0-3.9 ммоль/л)
- рівень глюкози <54 мг/дл (< 3.0 ммоль/л), що у більшості хворих є межею для розвитку нейроглікопенічних симптомів;
- порушення ментальних або фізичних функцій, що потребує сторонньої допомоги.

Рекомендації:

- Слід адаптувати протокол з попередження та лікування гіпоглікемії. Епізоди гіпоглікемії слід документувати в історії хвороби (рівень доказів E);
- При виявленні рівня глюкози < 70 мг/дл слід переглянути лікування хворого та змінити його (якщо потрібно) для попередження повторних гіпоглікемії (рівень доказів C).

1. Адаптовано із *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.

Гіпоглікемія подовження інтервалу QT проаритмогенний ефект



САС – симпатoadреналова система.

Marques et al. *Diabet Med* 1997;14:648–54. Frier et al. *Diabetes Care* 2011_34(Suppl. 2) S132–7. Cryer. *Am J Med* 24: 993-996, 2011.

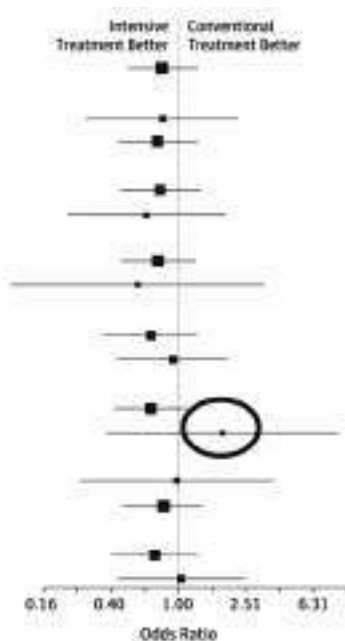
Дослідження BIOMArCS-2

- одноцентрове, рандомізоване
- 294 пацієнти з ГКС, КВГ та стентування – 93,6 %, STEMI – 82 %
- рівень глюкози при поступленні – 7,8-16 ммоль/л
- не включали пацієнтів з ЦД, які приймають інсулін
- інтенсивна терапія – цільовий рівень глюкози 4,7-6,1 ммоль/л

Розмір ІМ за вимиванням hsTn

	No. of Patients	No. of Large Infarctions	
		Intensive	Conventional
All Patients	275	63	73
Sex			
Female	59	46	57
Male	211	16	15
Age			
<75 y	211	44	54
≥75 y	59	18	18
Killip classification			
I	245	53	65
≥2	24	8	7
Infarct localization			
Nonanterior	157	30	37
Anterior	113	32	35
History of diabetes mellitus			
No	243	55	67
Yes	26	6	5
Infarct type			
NSTEMI	51	7	5
STEMI	219	55	67
Admission plasma glucose level, mg/dl			
140-179	182	41	42
180-288	88	21	30

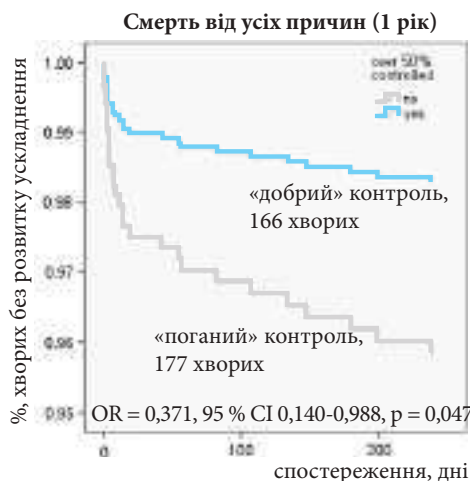
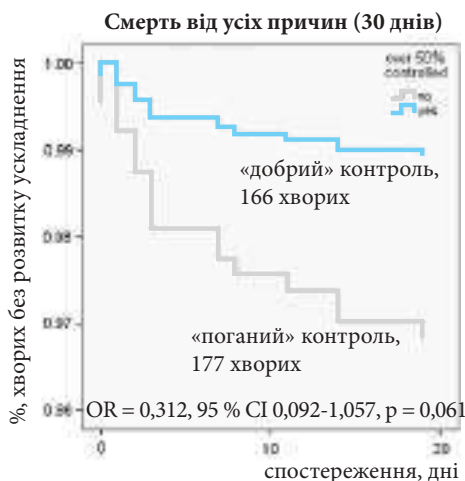
	Інтенсивна	Звичайна	p
hsTropT72, нг/л	1197 (541-2296)	1354 (530-3057)	0,41
AUC-CK-MB,U/L	2372 (1242-5004)	3171 (1620-5337)	0,18
MPS-SPECT ураження міокарда 6 тижн., %	2	4	0,07
ФВ ЛШ, %	59	57	0,33
Смерть/ІМ	8 пацієнтів (5,7 %)	1 пацієнт (0,7 %)	0,04



ГКС – гострий коронарний синдром, КВГ – кардіоventрикулографія, STEMI – інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST, hsTn – високочутливий тропонін, AUC-CK-MB – площа під кривою серцевої фракції креатинкінази, U/L – од/л, ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ІМ – інфаркт міокарда, MPS-SPECT – перфузійна скінтиграфія міокарда у спокої (МПС) з однофотонної емісійної комп'ютерної томографії з technetium ^{99m}-myoview (SPECT).

Mulder M., et al. JAMA Intern Med. 2013.

Критерії ефективності терапії?



2466 пацієнтів – відділення невідкладної кардіології (370 пацієнтів з ЦД – 15 %)

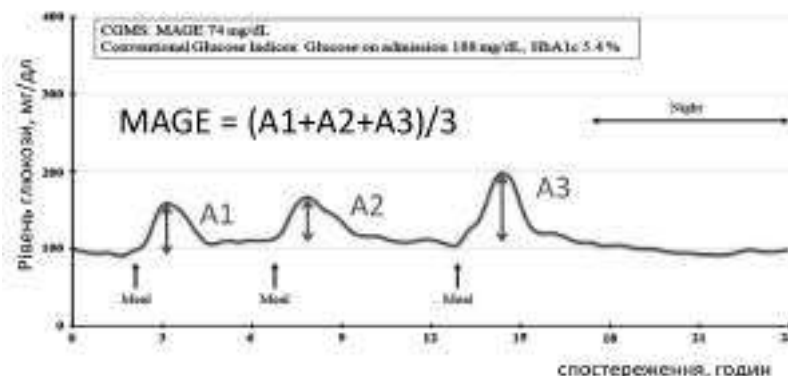
Критерій ефективного контролю рівня глюкози – > 50 % вимірювань у межах від 3,9 до 11,1 ммоль/л (70-200 мг/дл)

Загальна популяція – смерть протягом 30-днів (0,7 % vs 4,6 %, p<0,001), протягом року (2,2 % vs 7,5 %, p<0,001).

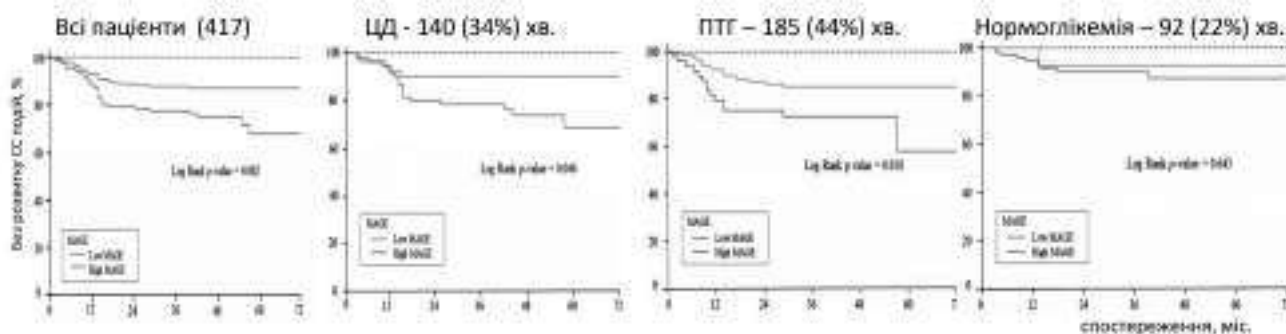
Варіабельність глікемії визначає прогноз у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

417 пацієнтів з ГКС

- Добовий моніторинг глюкози
- MAGE – середня амплітуда коливань глюкози
- Підвищена варіабельність, якщо MAGE > 52 мг/дл (2,9 ммоль/л)
- Високий MAGE – 149 (35,7 %) хв. (частіше ГЛШН, ↑ BNP, частіше багатосудинне ураження)



Розвиток СС подій (ІМ/інсульт/реваскул./СН/смерть)



ГКС – гострий коронарний синдром, ГЛШН – гостра лівошлункочкова недостатність, СС – серцево-судинний, ІМ – інфаркт міокарда, BNP- Brain natriuretic peptide – мозковий натрійуретичний пептид, ПТГ – постпрандіальна глікемія.

Takahashi H, et al. Cardiovascular Diabetology, 2018.

Варіабельність глікемії визначає прогноз у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

327 пацієнтів з гострим коронарним синдромом та цукровий діабет 2 типу, період спостереження – 16,9 міс. Померли 24 пацієнти (7,3 %), повторний інфаркт міокарда – 35 (10,7 %), госпіталізація з приводу СН – 30 (9,2 %) Варіабельність глікемії – стандартне відхилення > 2,7 ммоль/л.

Variables	OR	95% CI	P value
Personal history of CAD	1.42	1.05–1.91	0.03
SS >34 (compared with SS ≤34)	1.88	1.26–2.82	0.002
LVEF <40% (compared with LVEF ≥40%)	1.71	1.14–2.54	0.009
GRACE score >140	1.07	0.77–1.49	0.69
Vasopressor/inotropic agents	1.73	0.87–3.44	0.12
GV (SD) >2.70 mmol/L	2.21	1.64–2.98	<0.001

Gerbaud E, et al. Diabetes Care 2019.

ORIGINAL INVESTIGATION Open Access

Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes

Key: Title, Author, Date

Diabetes Care (2019) 42:1111–1119

CLINICAL RESEARCH Coronary artery disease

Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Hiroaki Ochiai, MD, Hiroaki Iwamoto, MD, PhD, Shomei Katakura, MD, Yusuke Hasekawa, Kenzo Nakamori, PhD, Eishi Akizono, MD, Nobuhiko Inagawa, MD, Rengo Tsubota, MD, PhD, Kiyoshi Sato, MD, PhD, Masami Koyagi, MD, PhD, Tetsuki Ueno, MD, PhD, Satoshi Uemura, MD, PhD, Kazuo Kanami, MD, PhD

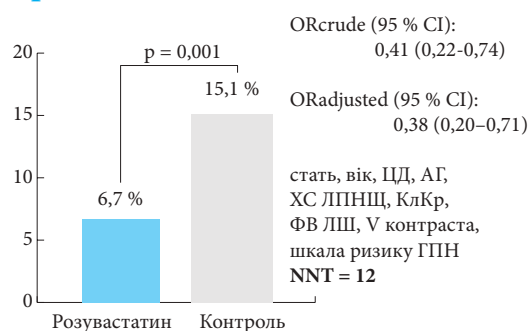
Високодозна статинотерапія – один з важливіших елементів терапії пацієнта з ГКС

Рекомендації по гіполіпідемічній терапії у пацієнтів з ГКС з дуже високим ризиком	Клас	Рівень
Всім пацієнтам з ГКС без протипоказань або непереносимості статинів в анамнезі, рекомендується терапія статинами високих дозах якомога раніше, незалежно від початкових значень ХС ЛПНЩ	I	A
У пацієнтів, які йдуть на планове ЧКВ або ЧКВ з приводу ГКС, необхідно розглянути застосування високих доз статинів (в т.ч. на тлі стандартної терапії) до проведення ЧКВ	IIa	B

ХКС – хронічний коронарний синдром; ГКС – гострий коронарний синдром; ЧКВ – чрезшкірне коронарне втручання; ХС ЛПНЩ – холестерин липопротеїнів низької щільності.

Адаптовано з 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78.

Гостре пошкодження нирок (↑ Кр ≥ 44 ммоль/л або ≥ 25% протягом 72 год)



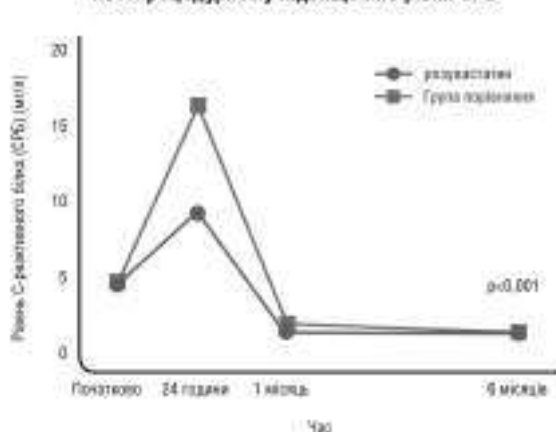
ЦД – цукровий діабет, АГ – артеріальна гіпертензія, ХС – холестерин, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КлКр – кліренс креатинину, ГПН – гостре пошкодження нирок.

Leoncini M., et al. *J Am Coll Cardiol*, 2014.

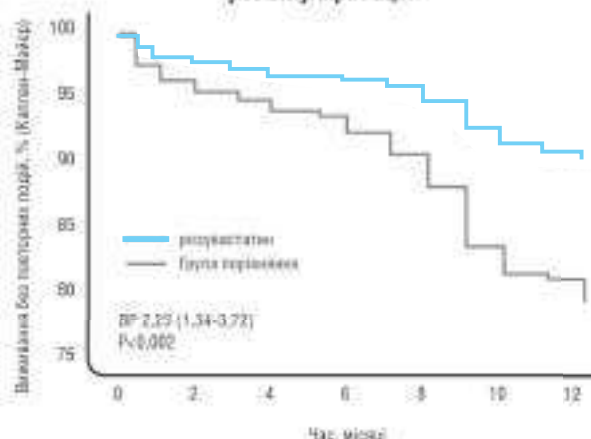
Інтенсивна* ліпідознижувальна терапія та плейотропні ефекти розувастатина

* інтенсивна ліпідознижувальна терапія визначається як аторвастатин 40-80 мг на добу і розувастатин 20-40 мг на добу.

Застосування оригінального розувастатину 40 мг до ЧКВ у пацієнтів з ГКС достовірно сприяло меншому постпроцедурному підвищенню рівня СРБ



Смерть, нефатальний ІМ, інсульт, ревазуляризація



ГКС – гострий коронарний синдром; ЧКВ – чрезшкірне коронарне втручання; СРБ – С-реактивний білок.

K.H Yun et al./ *International Journal of Cardiology* 146 (2011) 68-72.

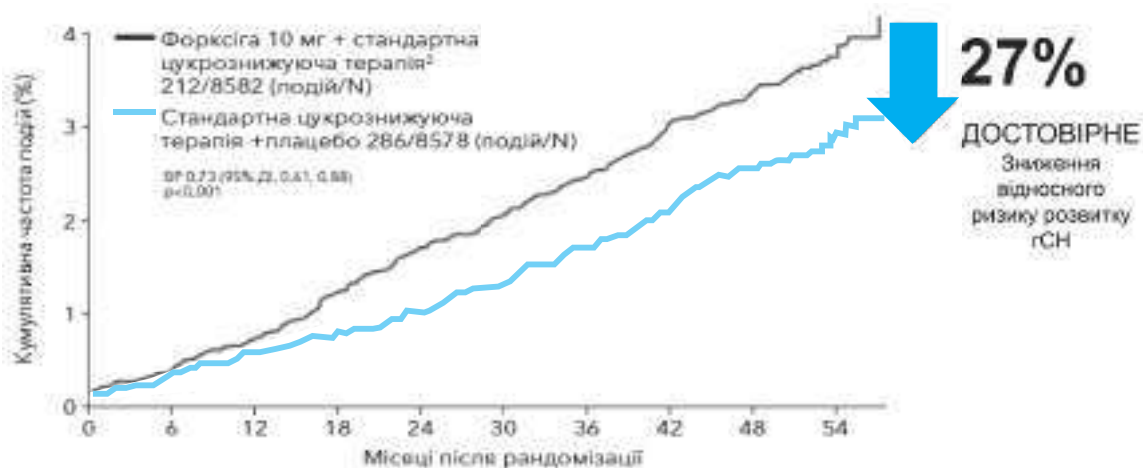
Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017)

Інсулін: затримує натрій, що може спричинювати затримку рідини і призводити до погіршення СН
Похідні сульфонілсечовини: збільшують ризик загострення СН
Тіазолідиндіони: зумовлюють затримку рідини, збільшуючи ризик погіршення перебігу СН і госпіталізації
Інгібітори дипептидилпептидази-4: не зменшують ризик загострення СН, даних щодо безпечності недостатньо
Агоністи ГПП-1: недостатньо даних щодо безпечності при серцевій недостатності

СН – серцева недостатність, ГПП– глюкагоноподібного пептиду 1 типу.

1. Ponikowski P, et al. *Eur Heart J*, 2016; 2. Воронков Л.Г. та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*, 2017.

Дослідження DECLARE: Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) знижує ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів як з встановленими ССЗ так і множинними факторами СС ризику



ВР – відношення ризиків, ДІ – довірчий інтервал, СН – серцева недостатність; ЦД – цукровий діабет, гСН – госпіталізація з приводу СН. *Дапагліфлозин показан для лікування ЦД 2 типу, не показан для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику розвитку серцево-судинних подій та ниркових подій – дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

1. Wiviott SD et al. *N Engl J Med*. 2019; 380 (4): 347-357.

Інгібітори іНЗГТТ-2 в профілактиці ниркової недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: системний огляд і метааналіз

Brendon L. Neuen, Tamara Young, Hidido J.L. Heerspink, Bruce Neal, Vlado Perkovic, Laurent Billot, Kenneth W. Mahaffey, David M. Charytan, David C. Wheeler, Clare Arnott, Severine Bompont, Adeera Levin, Meg J. Jardine

Реферат

Обґрунтування. Зв'язок між інгібіторами натрій-залежного переносника глюкози 2 типу (іНЗГТТ-2) і нирковою недостатністю, зокрема, необхідністю діалізу або трансплантації і смертю, не цілком зрозуміла. Крім того, попередні клінічні дослідження не досягли успіху в точності оцінки гетерогенності ниркових результатів через різницю рівнів рШКФ і альбумінурії. Нашою метою було провести системний огляд і метааналіз для оцінки впливу інгібіторів іНЗГТТ-2 на основні ниркові результати у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і визначити узгодженість даних в дослідженнях у порівнянні з різними показниками рШКФ і альбумінурії.

Методи. Ми провели системний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень серцевосудинних або ниркових результатів застосування інгібіторів іНЗГТТ-2 з підтвердженим фактом впливу препарату на головні ниркові результати у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Ми провели пошук відповідних досліджень в MEDLINE і Embase від початку існування цих електронних баз даних до 14 червня 2019 р. Первинним результатом був композитний фактор діаліз / трансплантація / смерть внаслідок патології нирок. Ми використовували модель випадкових ефектів для отримання узагальненого відносного ризику (RR) при 95 % довірчому інтервалі (CI) і мета-регресію зі змішаними ефектами для дослідження ефекту модифікації по підгрупах рівнів рШКФ, альбумінурії і в залежності від використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС). Цей огляд зареєстровано в PROSPERO (CRD42019131774).

Результати. Із знайдених 2085 записів нашим критеріям відповідали тільки чотири дослідження, які вивчали три інгібітора іНЗГТТ-2: емпагліфозин (EMPA-REG OUTCOME), канагліфозин (CANVAS Program та CREDENCE) і дапагліфозин (DECLARE-TIMI 58). З 38 723 учасників досліджень у 252 пацієнтів потрібні були діаліз або трансплантація або зафіксований летальний результат внаслідок

Brendon L. Neuen

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Tamara Young

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Hidido J.L. Heerspink

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;
University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

Bruce Neal

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;
Charles Perkins Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia;
Department of Epidemiology and Biostatistics, Imperial College London, London, UK

Kenneth W. Mahaffey

Stanford Center for Clinical Research, Department of Medicine,
Stanford University School of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA

патології нирок, у 335 пацієнтів розвинулася термінальна стадія патології нирок і у 943 пацієнтів – гостра ниркова недостатність. Прийом інгібіторів іНЗГТГ-2 істотно знизив ризик діалізу, трансплантації або смерті через патологію нирок (RR 0,67; 95 % CI 0,52–0,86; $p = 0,0019$), і результати можна порівняти у всіх дослідженнях ($I^2 = 0\%$, $p_{\text{heterogeneity}} = 0,53$). Інгібітори іНЗГТГ-2 також знижували частоту термінальної стадії патології нирок (RR 0,65; 95 % CI 0,53–0,81; $p = 0,0001$) і гострої ниркової недостатності (RR 0,75; 95 % CI 0,66–0,85; $p = 0,0001$), що виявлено у всіх дослідженнях. Було відзначено, що певна частка позитивних ефектів прийому інгібіторів іНЗГТГ-2 послаблялася зниженою функцією нирок ($p_{\text{trend}} = 0,073$), проте, інгібітори іНЗГТГ-2 надавали позитивний вплив у всіх підгрупах за рШКФ, включаючи пацієнтів з вихідним показником рШКФ 30–45 мл/хв \times 1,73 м² (RR 0,70; 95 % CI 0,54–0,91; $p = 0,0080$). Також достовірною була захисна дія відносно нирок у всіх дослідженнях, незалежно від вихідного показника альбумінурії ($p_{\text{trend}} = 0,66$) і застосування блокаторів РАС ($p_{\text{heterogeneity}} = 0,31$).

Висновки. Інгібітори іНЗГТГ-2 знижують ризик діалізу, трансплантації або смерті через патологію нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надають захисний вплив стосовно гострої ниркової недостатності. Ці результати надають істотну підтримку на користь застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 для профілактики основних ниркових результатів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Аспекти дослідження

Ситуація до дослідження

Масштабне рандомізоване дослідження серцево-судинних результатів при прийомі інгібіторів натрій-залежного переносника глюкози 2 типу (іНЗГТГ-2) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу припустило наявність багатообіцяючих результатів застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 при альбумінурії і креатинінових ниркових виходів. Але в цих дослідженнях була невелика кількість пацієнтів з високим ризиком

клінічно значущих ниркових результатів, в результаті чого вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на ниркові результати залишився неясним, а ці виходи якраз і мають на увазі необхідність хронічного діалізу або трансплантації або ж смерть через патологію нирок. Крім того, інгібітори іНЗГТГ-2 в більшості країн не схвалені для застосування у пацієнтів з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 45 мл/хв \times 1,73 м² переважно з тієї причини, що їх здатність знижувати глюкозу крові залежить від функції нирок. У 2018 року в метааналізі

Vlado Perkovic

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Laurent Billot

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

David M. Charytan

Nephrology Division, Department of Medicine, New York University Langone Medical Center, New York, NY, USA

David C. Wheeler

Department of Renal Medicine, University College London, London, UK

Severine Bompont

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Clare Arnott

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;

Charles Perkins Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia;

Department of Cardiology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia

Adeera Levin

Department of Cardiology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia;

Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Meg J. Jardine

The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;

Concord Repatriation and General Hospital, Sydney, NSW, Australia

цих досліджень було відзначено, що ренопротективний ефект інгібіторів іНЗГТГ-2 послаблюється при зниженні функції нирок. Однак, лише у шести пацієнтів, включених у дослідження, вихідна рШКФ була нижче $60 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$, і ще менше пацієнтів з показником нижче $45 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$. З цієї причини було неможливо точно оцінити властивості препарату через невисоку кількість пацієнтів з порушенням функції нирок, і особливо з наявністю зафіксованих ниркових результатів. І хоча, в цілому, ці дослідження припустили, що застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 допоможе уникнути гострої ниркової недостатності, залишилося нез'ясованою безпека застосування цих засобів у пацієнтів з високим ризиком небажаних ниркових результатів. У 2019 р. були оголошені первинні результати дослідження CREDENCE, дизайн якого був направлений на вивчення ефектів інгібування іНЗГТГ-2 (за допомогою канагліфлозину) у пацієнтів з ЦД 2 типу і високим ризиком прогресування патології нирок. Таким чином, ми провели системний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих керованих наслідками досліджень у пацієнтів з ЦД 2 типу, які підтвердили вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на основні ниркові результати. Ми провели пошук в MEDLINE та Embase від моменту їх створення до 14 червня 2019 року для ідентифікації потенційно придатних досліджень.

Вступ

У 2010 р. близько 2,6 млн пацієнтів отримували діаліз або призначена трансплантація через ниркову недостатність, і прогнозується подвоєння цього показника к 2030 р. [1]. У багатьох країнах більше половини пацієнтів, яким призначено діаліз, мають цукровий діабет (ЦД) 2 типу, що виводить цю патологію на перше місце як основну причину ниркової недостатності у всьому світі [2]. Ниркова недостатність в результаті ЦД 2 типу є серйозною і постійно зростаючою проблемою не тільки для пацієнтів і їх родичів, а й для систем охорони здоров'я та урядів різних країн [3].

Практична користь цього дослідження

Наш системний огляд і метааналіз узагальнює дані чотирьох досліджень, що включали 38723 пацієнтів на шести континентах. Ми встановили, що інгібітори іНЗГТГ-2 знижують ризик діалізу, трансплантації або смерті через патологію нирок, а також діапазон основних ниркових результатів, ці препарати також надають ренопротективний вплив щодо гострої ниркової недостатності. Також було відзначено позитивний вплив препаратів при будь-якому рівні функції нирок, включаючи пропорційне зниження ризику орієнтовно на 30 % при композитному нирковому результаті у пацієнтів з вихідною рШКФ нижче $45 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$, у яких застосування цього препарату не схвалено.

Застосування отриманих даних

Наскільки нам відомо, наведені дані є найвірогіднішим на даний момент доказом на користь рутинного застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 у пацієнтів з ЦД 2 типу та ризиком прогресуючої патології нирок. Сума достовірних даних щодо ренопротективних властивостей інгібіторів іНЗГТГ-2 ставить під сумнів існуючу заборону на застосування цих засобів у пацієнтів зі зниженою функцією нирок, але, в той же час, передбачає, що набагато більше пацієнтів з ЦД 2 типу і високим ризиком ниркової недостатності можуть отримувати лікування інгібіторами іНЗГТГ-2.

Було доведено, що прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БАР) запобігає основні небажані ниркові результати у пацієнтів з діабетом, і ці засоби рекомендовані в клінічних посібниках для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу і високим ризиком ниркової патології [4-8]. Однак залишковий ризик, як і раніше, великий, і нове лікування необхідно знайти якомога швидше, щоб знизити зростаючий тягар ниркової недостатності.

Інгібітори натрій-залежного переносника глюкози 2 типу (іНЗГТГ-2) є засобом,

що знижує рівень глюкози в крові, яке також знижує артеріальний тиск, масу тіла, альбуминурию і можуть мати прямий гемодинамічний вплив на нирки [9]. Масштабні дослідження серцево-судинних результатів [10-15] інгібіторів іНЗГТГ-2, дизайн яких спочатку створювався під регуляторні вимоги для вивчення серцево-судинної ж безпеки, дали багатообіцяючі результати щодо рівня альбумінурії і ниркових результатів, орієнтованих на рівень креатиніну в крові, у пацієнтів з високим ризиком або із вже існуючою атеросклеротичною серцево-судинною патологією. Більшість пацієнтів в цих дослідженнях мали хіба що низький ризик клінічно виражених ниркових результатів, і, звичайно, частота ниркової недостатності у них була невисока, так що всього кілька пацієнтів потребували діалізу або трансплантації або померли від патології нирок в кожному з досліджень. Крім того, дизайн досліджень не мав на увазі вивчення ренопротективного ефекту препаратів, тому ниркові кінцеві точки задавалися і оцінювалися далеко не завжди, і у всіх дослідженнях було неможливо встановити різницю між гострим і хронічним зниженням рШКФ.

У 2018 р. в метааналізі [14] досліджень серцево-судинних результатів було припущено, що ренопротективний ефект інгібіторів іНЗГТГ-2 послаблюється при зниженні рШКФ. Однак, всього у шести пацієнтів початковий показник рШКФ був нижче $60 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$, і тому не було можливості точно оцінити зміну властивостей препарату в залежності від ступеню зниження функції нирок. Тим більше, пацієнтів з показником рШКФ нижче $45 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ було ще менше, що також не могло сприяти проясненню ситуації зі зв'язком ренопротективного ефекту щодо гострої ниркової недостатності і ступеню зниження ниркової функції, хоча було встановлено, що глікемічні властивості інгібіторів іНЗГТГ-2 істотно знижуються у цій популяції пацієнтів. Подібним же чином, більшість пацієнтів в дослідженнях серцево-судинних результатів при лікуванні інгібіторами іНЗГТГ-2 мали нормальний рівень альбуміну в сечі, що не дозволило оці-

нити результати лікування при різних рівнях альбумінурії. Хоча результати всіх цих досліджень припускають протективний вплив щодо гострої ниркової недостатності [16], безпеку застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 у пацієнтів з високим ризиком небажаних ниркових результатів так і не було достатньо вивчено. У 2019 р. опубліковано результати дослідження CREDENCE [17]. Це перше дослідження з дизайном, спрямованим на вивчення застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 (канагліфлозину) при первинних ниркових виходах у пацієнтів з встановленим діабетичним ураженням нирок.

Таким чином, ми провели системний огляд і метааналіз, щоб оцінити порівняльність даних всіх досліджень щодо ефектів інгібіторів іНЗГТГ-2 і різних рівнів функції нирок і альбумінурії, підсумувати результати, інтегрувати доступні дані щодо впливу інгібування іНЗГТГ-2 на ризик розвитку клінічно значущих ниркових результатів у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Методи

Стратегія пошуку і критерії відбору

Для нашого системного огляду і метааналізу ми проводили пошук в MEDLINE та Embase з моменту створення цих баз даних до 14 червня 2019 р. Шукали серед англійських публікацій, використовуючи в якості ключових слів «натрій-залежний переносник» і поєднання, що відносні до нього, а також назви конкретних інгібіторів іНЗГТГ-2 і терміни, що пов'язані з рандомізованими клінічними дослідженнями. Подробиці стратегії пошуку, включаючи ключові слова і медичну термінологію, наведені в додатку (с. 2). Ми звертали увагу на всі рандомізовані контрольовані випадок-орієнтовані дослідження серцево-судинних або ниркових результатів при застосуванні інгібіторів іНЗГТГ-2 в порівнянні з плацебо або активним контролем у пацієнтів з ЦД 2 типу, щоб відшукати такі дослідження, в яких реєструвалося значну кількість клінічно значущих ниркових результатів. Дослідження з періодами розширення лікування

або включали пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу або молодше 18 років виключалися з вибірки. Два автори (Neuen і Young) незалежно проводили скринінг титулів і рефератів знайдених публікацій і при необхідності вивчали повний текст звіту для виявлення досліджень, що потенційно мають відношення до нашої мети. Будь-які розбіжності у виявленні відповідних досліджень вирішувалися в ході дискусії з третім автором (Jardine). Ми зв'язувалися зі спонсорами досліджень і дослідниками для отримання додаткових даних і з'ясування визначень виходів, якщо це було необхідно.

Ми використовували алгоритми системи PRISMA (Переважні компоненти для підготовки систематичних оглядів і метааналізів) для управління процесом і створення звіту по системному огляду і метааналізу. Протокол цього огляду був направлений для реєстрації в PROSPERO (Міжнародний проспективний реєстр системних оглядів) до початку аналітичної роботи (10 квітня 2019 р.), а дослідження було зареєстровано до завершення аналізу (реєстраційний номер PROSPERO – CRD42019131774).

Аналіз даних

Два автори (Neuen і Young) незалежно втягували всі дані з використанням стандартизованих форм і оцінювали ризик помилки за допомогою Кокранівського інструменту для оцінки ризику систематичної помилки [18]. Також застосовувалося спеціальне програмне забезпечення для отримання даних з графічних джерел, якщо відповідні чисельні дані були недоступні (Web Plot Digitizer, v.4.1). Ці дані підсумовувалися описовими методами і не використовувалися для кількісного синтезу. Будь-які розбіжності щодо екстракції даних або оцінки ризику систематичної помилки вирішувалися в консультації з третім автором (Jardine). Через невелике число обраних досліджень ми не оцінювали систематичну помилку, пов'язану з переважною публікацією позитивних результатів дослідження (publication bias).

Первинним виходом ми вибрали комплекс наступних факторів – хронічний діаліз,

трансплантація нирки або смерть внаслідок ниркової патології. Також враховувалися і інші ниркові результати: термінальна стадія ниркової патології (визначалася при необхідності хронічного діалізу, трансплантації нирки або при стійкому показнику рШКФ нижче 15 мл/хв \times 1,73 м²); значна втрата функції нирок, термінальна стадія ниркової патології або смерть внаслідок серцево-судинної або ниркової патології; тривале зниження показника рШКФ; гостра ниркова недостатність. Істотне зниження функції нирок переважно визначалося як стабільне перевищення рівню креатиніну сироватки крові, щонайменше, в два рази (орієнтовно відображає зниження функції нирок на 57 %) [19]. Якщо зазначеного підвищення креатиніну не спостерігалось, то застосовувався критерій стійкого зниження рівня рШКФ в 40 % або ж нестабільне перевищення рівню креатиніну крові в два рази за визначенням авторів дослідження. Ми включали переважно результати зі стабільними змінами, підтвердженими повторними аналізами (якщо про це згадувалося), щоб виключити гострі причини зниження функції нирок і початок діалізу з цих причин, але ми також брали і результати з нестабільними змінами, якщо тільки такі виходи було описано в публікації. Визначення тривалого зниження рШКФ (щорічна відміна рШКФ при порівнянні експериментальної і контрольної груп) і гострої ниркової недостатності варіювали в різних дослідженнях, і ми виділяли ці стани відповідно до критеріїв, що прийняті в кожному з досліджень.

Ми прийняли умову, що розбіжності в результатах повинні бути кількісно синтезовані по конкретним дослідженням з використанням моделі випадкових ефектів зі зворотною зваженою дисперсією для отримання сумарної оцінки ефекту, яка виражається у вигляді відносного ризику з асоційованим 95 % СІ (довірчим інтервалом). Ми також вирішили а priori в порядку переваги об'єднувати відношення ризиків, відношення коефіцієнтів інцидентності (випадків на пацієнто-роки) і відносні ризики (випадків на кількість учасників) до повного використання даних

кожного з включених досліджень, особливо для канагліфлозину, коли надавався аналіз даних двох паралельних супутніх досліджень з різними коефіцієнтами рандомізації і різним періодом подальшого спостереження, що виключало використання відношення ризиків [20]. Якщо ж в дослідженні не відзначалося потрібних виходів зі значним зниженням функції нирок, ми перевіряли критерії чутливості, що виключало ці дослідження для достовірної оцінки впливу кінцевих точок на результат. Ми заздалегідь вирішили підсумувати ефекти впливу інгібіторів іНЗГТГ-2 на довгострокове зниження рШКФ дескриптивним методом через варіативності в визначенні цих результатів, а також тому, що цей підхід вимірює абсолютний, а не пропорційний вплив лікування. Однак гетерогенність виходу, що спостерігається в дослідженнях, здебільшого, не може бути оцінена, тому що різниця в абсолютних проявах відображає різницю в рівні вихідного ниркового ризику. Для інших випадків ми оцінювали гетерогенність досліджень за допомогою I^2 і значень $P_{\text{гетерогенності}}$ отриманих з моделі випадкових ефектів. Показник I^2 менше 25 % означали низьку ймовірність відмінностей між дослідженнями, показник 25-75 % – середню ймовірність, а показник 75-100 % – високу ймовірність. З огляду на механізм дії інгібіторів іНЗГТГ-2, опосередкований нирками, та їх здатність знижувати рівень альбуміну, ми вирішили проводити аналіз підгруп по виходу «ефективність» і оцінити зміну ефекту в трьох підгрупах з ураженням нирок. Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на комплексний результат (значна втрата функції нирок, термінальна стадія патології нирок або смерть через ниркові причини) оцінювався при різних вихідних рівнях функції нирок і показника альбумінурії. Крім того, ми також проаналізували варіабельність ефективності інгібіторів іНЗГТГ-2 в залежності від вихідного уживання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), тому що прийом препаратів з груп АПФ і БАР рекомендовано при лікуванні діабетичного ураження нирок. Тому що результати були отримані з декількох незв'язаних досліджень, ми проводили ба-

гатофакторний аналіз чутливості для оцінки вразливості аналізу по виходу «рШКФ» в підгрупах відносно вибору визначень і методології. Ми оцінювали ефекти інгібіторів іНЗГТГ-2 в залежності від категорії показника рШКФ (рШКФ <45, від 45 до <60, від 60 до <90 і ≥ 90 мл/хв $\times 1,73$ м²) і рівня альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін в сечі [UACR] <30, 30-300 і >300 мг/г) у якості основного аналізу. З основного аналізу виключалися дослідження, в яких рШКФ відбивався як «<60 мл/хв $\times 1,73$ м²» без подальшої деталізації. Однак, в цьому випадку ми проводили аналіз чутливості, в якому результати з підгрупи з рШКФ менше 60 мл/хв $\times 1,73$ м² включалися в категорію «від 45 до <60 мл/хв $\times 1,73$ м²», припустивши, що більшість пацієнтів мала показник рШКФ саме в цьому діапазоні (на підставі критеріїв виключення). Також ми провели додатковий аналіз чутливості для оцінки ефекту лікування у пацієнтів з рШКФ <60 мл/хв $\times 1,73$ м² і вище 60 мл/хв $\times 1,73$ м². При необхідності, оцінки ефекту по підгрупах в межах одного дослідження (наприклад, рШКФ від 30 до <45 мл/хв $\times 1,73$ м² і від 45 до <60 мл/хв $\times 1,73$ м²) об'єднувалися з використанням моделі постійних ефектів. Для результату тривалого зниження рШКФ дані було стратифіковано за функцією нирок (рШКФ <60 мл/хв $\times 1,73$ м² і ≥ 60 мін $\times 1,73$ м²) і рівнем альбумінурії (UACR <30, 30-300 і >300 мг/г) і узагальнювалися в описовому аналізі.

Ми вирішили а priori для оцінки тенденцій ефектів лікування в підгрупах за рШКФ і альбумінурією використовувати мета-регресію з випадковими ефектами в якості первинного аналізу. В аналізі чутливості ми повторювали метарегресійний аналіз, обраховуючи підгрупи як категорії без допущення лінійності. Показники P_{trend} і $P_{\text{heterogeneity}}$ нижче 0,1 відображали високу ймовірність відмінності даних від того, що очікувалося за методом випадкової вибірки. Всі розрахунки проводилися за допомогою програмного забезпечення Stata v.15.1.

Роль джерел фінансування

У цього дослідження не було будь-яких джерел фінансування. Всі автори мали повний

доступ до всіх даних дослідження і дали згоду на публікацію.

Результати

Провівши пошук по базах даних, ми виділили 2085 записів і після видалення дублікатів перевірили їх реферати на придатність. З решти 58 повнотекстових статей на основі встановлених критеріїв відбору (додаток, с. 3, 13) ми виділили чотири незалежні дослідження, що представляють 5 різних клінічних випробувань. У нашому метааналізі ми також використовували дані з декількох вторинних

аналізів, проведених в цих дослідженнях [10, 11, 12, 13, 15, 21, 22, 23, 24]. Встановлені ниркові результати в дослідженні EMPA-REG OUTCOME відображені в додатковій публікації [21] до основної статті [11] і використовувалися переважно, якщо було можливо. Один вторинний аналіз [15] в дослідженні DECLARE-TIMI 58 було опубліковано безпосередньо перед проведеним літературним пошуком (тому він не був доданий в базу даних) і був відібраний окремо.

Всі чотири дослідження порівнювали інгібітори іНЗГТГ-2 з плацебо. Дослідження

Таблиця. Характеристики обраних досліджень

Дослідження	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Засіб	Емпагліфлозин	Канагліфлозин	Дапагліфлозин	Канагліфлозин
Доза (мг)	10 та 25	100 та 300	10	100
Кількість пацієнтів	7020	10142	17160	4401
Середній вік (роки)	63,1	63,3	63,9	63,0
Стать				
Чоловіки	5016 (71,5 %)	6509 (64,2 %)	10738 (62,6 %)	2907 (66,1 %)
Жінки	2004 (28,5 %)	3633 (35,8 %)	6422 (37,4 %)	1494 (33,9 %)
Медіана періоду спостереження (роки)	3,1	2,4	4,2	2,6
Критерій включення за рШКФ	≥30 (MDRD)	≥30 (MDRD)	КК ≥60 мл/хв (Cockcroft-Gault)	від 30 до <90 (CKD-EPI)
Базові підгрупи за рШКФ (мл/хв × 1,73 м²)^{2,3}				
≥90	1538 (21,9 %)	2476 (24,4 %)	1862 (47,6 %)	0
від 60 до <90	3661 (52,2 %)	5625 (55,5 %)	7732 (45,1 %)	1809 (41,1 %)
від 45 до <60	1249 (17,8 %)	1485 (14,6 %)	1265 (7,4 %)	1279 (29,1 %)
<45	570 (8,1 %)	554 (5,5 %)	NA	1313 (29,8 %)
базовий показник рШКФ відсутній	2 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0
Критерій за UACR	Ні	Ні	Ні	від >300 до >5000
Базові підгрупи за UACR (мг/г)³				
<30	4171 (59,4 %)	7007 (69,1 %)	11644 (67,9 %)	0
30–300	2013 (28,7 %)	2266 (22,3 %)	4030 (23,5 %)	0
>300	769 (11,0 %)	760 (7,5 %)	317 (1,8 %)	4401 (100,0 %)
базовий показник UACR відсутній	67 (1,0 %)	109 (1,1 %)	317 (1,8 %)	0
Базове уживання блокаді РАС	5666 (80,7 %)	8116 (80,0 %)	13950 (81,3 %)	4395 (99,9 %)

Примітки: Дані представлені в форматі n (%), якщо не вказано інакше.

рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. MDRD – модифікація дієти при хворобі нирок (використане рівняння). КК – кліренс креатиніну. СКД-EPI – нове рівняння для обчислення швидкості клубочкової фільтрації (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Співпраця в галузі епідеміології хронічних захворювань нирок). UACR – співвідношення альбумін/креатинін в сечі (urine albumin-to-creatinine ratio). РАС – ренін-ангіотензинова система. NA – відсутньо.

¹ Зупинене передчасно після планового проміжного аналізу за рекомендацією незалежного комітету моніторингу даних.

² На підставі рівняння MDRD в дослідженнях EMPA-REG OUTCOME та CANVAS Program, і рівняння СКД-EPI в дослідженнях DECLARE-TIMI 58 та CREDENCE. ³ На основі скринінгових (а не базових) рівнів рШКФ та UACR в дослідженні CREDENCE.

⁴ Включає всіх пацієнтів дослідження DECLARE-TIMI 58 з рШКФ менш ніж 60 мл/хв × 1,73 м².

CANVAS Program складалося з двох супутніх програм (CANVAS і CANVAS-R), що проводилися паралельно, а результати були проаналізовані і опубліковані як єдине дослідження [25]. Дизайн трьох інших досліджень [25, 26, 27] формувався для вивчення серцево-судинних результатів: вплив емпагліфозину (EMPA-REG OUTCOME), канагліфозину (CANVAS Program) і дапагліфозину (DECLARE-TIMI 58) на первинний композитний серцево-судинний результат (нефатальний інфаркт міокарду, нефатальний інсульт або смерть через серцево-судинні причини) і на цілий ряд як попередньо, так і post-hoc заданих ниркових результатів. Одне з досліджень (CREDENCE) [17] було випадок-орієнтованим вивченням ниркових результатів при застосуванні канагліфозину з первинним композитним результатом стійкого подвоєння рівня креатиніну сироватки крові, термінальної стадії ниркової патології або смерті через серцево-судинну або ниркову патологію. Ризик системної помилки був низьким згідно всіх індикаторів; всі дослідники і пацієнти були засліплені щодо лікування; дотримувалося повна звітність по всіх результатах (додаток, с. 3).

Наш метааналіз включає дані 38723 рандомізованих пацієнтів з шести континентів. Середній вік у пацієнтів всіх досліджень склав від 63,0 до 63,9 років, 13553 (35,0 %) жінок (табл.). Частка пацієнтів з рШКФ

менше 60 мл/хв \times 1,73 м² складала від 7,4% в дослідженні DECLARE-TIMI 58 до 58,9 в дослідженні CREDENCE. У більшості пацієнтів в трьох дослідженнях, які оцінювали серцево-судинні наслідки, вихідний показник UACR був нижче 30 мг/г (59,4-69,1 % пацієнтів), тоді як в дослідженні CREDENCE показник UACR вище 300 мг/г був критерієм включення пацієнтів (табл.). Показник рШКФ вище 30 мл/хв \times 1,73 м² був критерієм включення в усіх дослідженнях, крім DECLARE-TIMI 58, де необхідним поразували кліренс креатиніну в 60 мл/хв або вище (використовуючи рівняння Cockcroft-Gault). Прийом блокаторів РАС був потрібний для включення в дослідження CREDENCE. Відповідно, майже всі пацієнти (99,9 %) в цьому дослідженні приймали інгібітори АПФ або БАР до початку експериментального лікування, в порівнянні з 80 % пацієнтів в інших дослідженнях (табл.).

Сумарно у всіх дослідженнях: 252 пацієнта потребували діалізу або трансплантацію нирки або померли внаслідок ниркової патології; 2323 випадки істотного зниження функції нирок, термінальної стадії ниркової патології або смерті через серцево-судинну або ниркову патологію; у 943 пацієнтів – епізод гострої ниркової недостатності. Вибір результатів, вимога підтвердження зниження функції нирок повторними обстеженнями та процедура винесення експертного

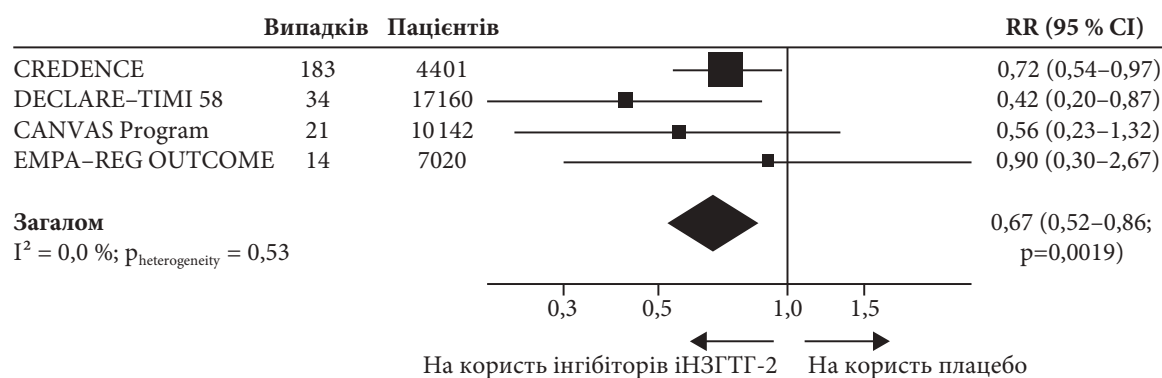


Рис. 1. Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на діаліз, трансплантацію або смерть через патологію нирок

Примітки: Значення ваги подій взяті з моделі метааналізу випадкових ефектів. Дані дослідження DECLARE-TIMI 58 до цього часу не було опубліковано. іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. RR – відносний ризик.

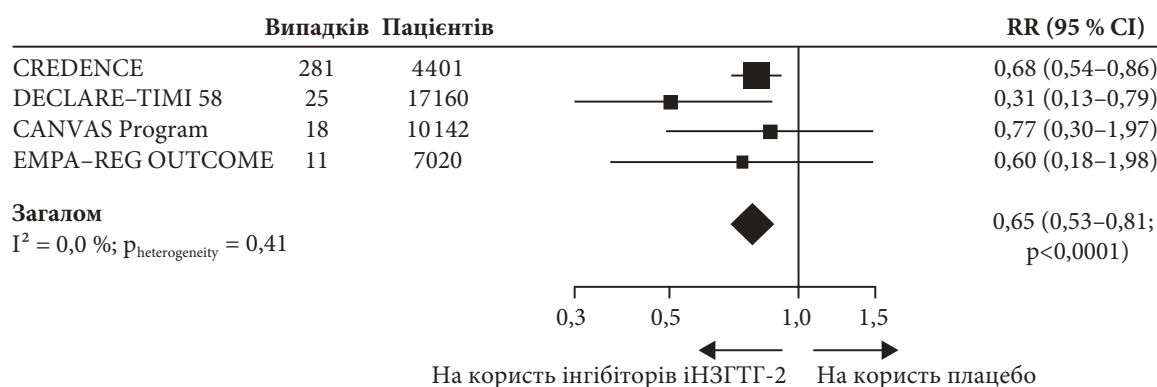
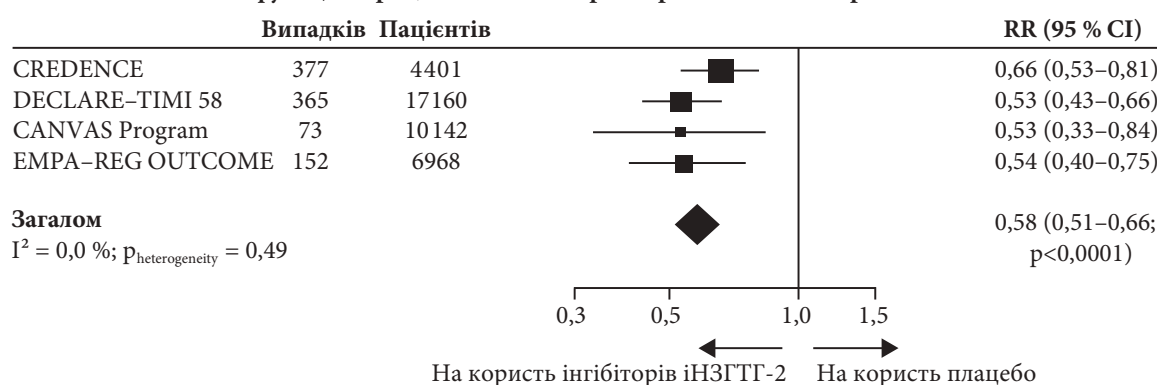
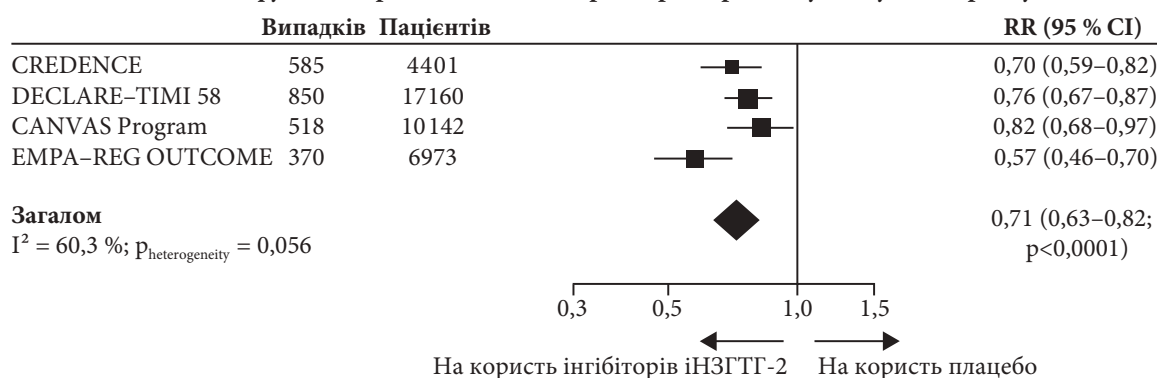
А ТСПН**В Істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через патологію нирок****С Істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через серцево-судинну або ниркову патологію**

Рис. 2. Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на ТСПН (А), на істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через патологію нирок (В), на істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через серцево-судинну патологію або патологію нирок (С)

Примітки: ТСПН – термінальна стадія патології нирок. іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. RR – відносний ризик. Значення ваги подій взяті з моделі метааналізу випадкових ефектів. ТСПН визначалась як хронічний діаліз, трансплантація або тривалий показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче ніж 15 мл/хв × 1,73 м², крім дослідження EMPA-REG OUTCOME, в якому ТСПН визначалась як хронічний діаліз або трансплантація. Істотне зниження функції нирок визначалось як подвоєння рівню креатиніну сироватки крові, крім дослідження DECLARE-TIMI 58, де воно визначалось як тривале зниження рШКФ на 40 %. Дані по тривалому зниженню функції нирок, ТСПН або смерті через серцево-судинну патологію або патологію нирок (С) з дослідження EMPA-REG OUTCOME раніш не було опубліковано.

висновку відрізнялися в залежності від дослідження (додаток, с. 4-5). Також в дослідженнях ниркові кінцеві точки виявлялися і повідомлялися окремо в кожному з досліджень (додаток, с. 6-9).

Лікування інгібіторами іНЗГТГ-2 знижує ризик діалізу, трансплантації або летального результату через патологію нирок на 33 % (рис. 1) в порівнянні з плацебо. Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на цю кінцеву точку був співставимим в усіх дослідженнях ($I^2 = 0\%$; $p_{\text{heterogeneity}} = 0,53$). Лікування інгібіторами іНЗГТГ-2 знижує ризик розвитку термінальної стадії патології нирок на 35 % (рис. 2) без особливої залежності від схем лікування у всіх дослідженнях ($I^2 = 0,0\%$; $p_{\text{heterogeneity}} = 0,41$). Застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 також знижує ризик істотного зменшення функції нирок, термінальної стадії ниркової патології або смерті через патологію нирок на 42 % (рис. 2) без будь-яких значущих відмінностей через схеми лікування у всіх дослідженнях ($I^2 = 0,0\%$; $p_{\text{heterogeneity}} = 0,49$). Результати тестів чутливості, що виключили дослідження, в яких застосовувалися невідповідні визначення істотного зниження функції нирок, залишалися, здебільшого, незмінними (додаток, с. 10). Загальний вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на істотне зниження функції нирок, термінальну стадію ниркової патології або смерть через серцево-судинну або ниркову патологію (загальне зниження на 29 %; рис. 2)

варіював в залежності від дослідження, особливо в дослідженні EMPA-REG OUTCOME було відзначено більший вплив на смерть внаслідок серцево-судинної патології ($I^2 = 60,3\%$; $p_{\text{heterogeneity}} = 0,056$).

Лікування інгібіторами іНЗГТГ-2 також знижувало ризик розвитку гострої ниркової недостатності на 25 % (рис. 3) без достовірних відмінностей показника у всіх дослідженнях ($I^2 = 0\%$; $p_{\text{heterogeneity}} = 0,68$). Випадки гострого ураження нирок – як серйозні, так і невиражені – фіксувалися по-різному в різних дослідженнях і не верифікувалися (додаток, с. 9). Загальний вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на головні ниркові результати було резюмовано на рис. 4.

Вплив на комплексний результат істотного зниження функції нирок, термінальної стадії ниркової патології або смерті через патологію нирок визначався відповідно до показників підгруп за рШКФ і UACR і з урахуванням вихідного застосування блокаторів РАС у всіх чотирьох дослідженнях. Ми встановили, що виразність позитивного впливу, можливо, послаблюється в підгрупі з прогресивним зниженням рШКФ ($p_{\text{trend}} = 0,073$; рис. 5А). Проте, чіткі достовірні ознаки поліпшення були явними у всіх підгрупах за рШКФ, в тому числі в підгрупі з вихідним рШКФ менше 45 мл/хв \times 1,73 м², у яких визначалося зниження відносного ризику на 30 % (рис. 5А). Чітке і стабільне поліпшення також просте-

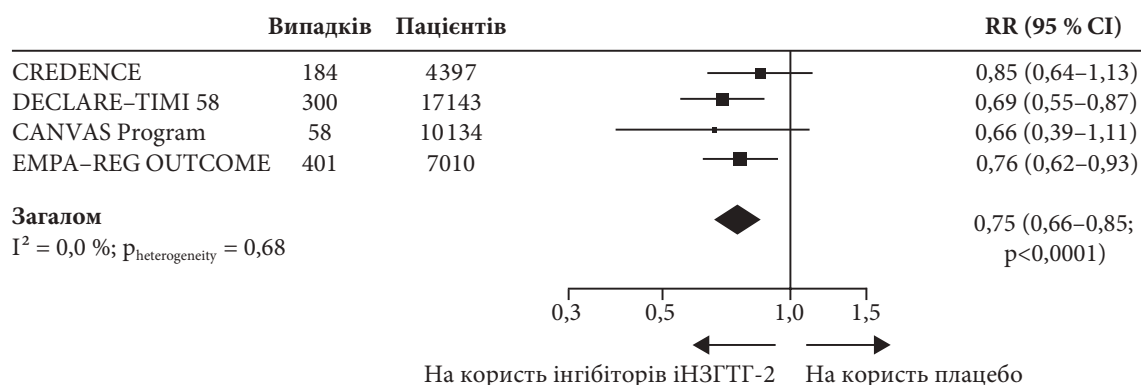


Рис. 3. Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на гостре ураження нирок

Примітки: Значення ваги подій взяті з моделі метааналізу випадкових ефектів. іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. RR – відносний ризик.

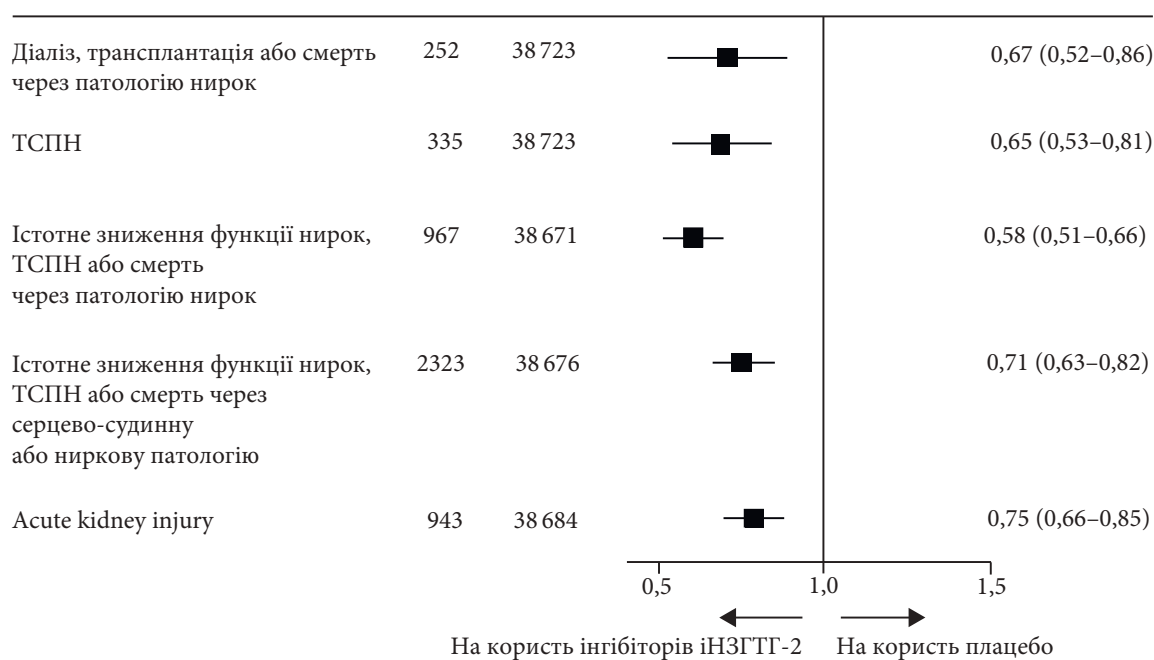


Рис. 4. Огляд ефектів інгібіторів іНЗГТГ-2 відносно головних ниркових результатів

Примітки: ТСПН – термінальна стадія патології нирок. іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. RR – відносний ризик.

жувалося і при розподілі пацієнтів на підгрупи з рШКФ <60 і ≥ 60 мл/хв $\times 1,73$ м² ($p_{\text{heterogeneity}} = 0,33$; додаток, с. 14). Результати тесту гетерогенності трохи відрізнялися в різних аналізах чутливості (додаток, с. 11), але ознаки явного поліпшення у всіх підгрупах рШКФ залишалися незмінними. Ми не виявили відмінностей в ефектах лікування по підгрупах UACR ($p_{\text{trend}} = 0,66$; рис. 5B). Ефекти застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 було співставимо також у пацієнтів, що приймали і не приймали блокатори РАС до початку лікування ($p_{\text{heterogeneity}} = 0,31$; рис. 5C).

Абсолютні показники впливу інгібіторів іНЗГТГ-2 на щорічне відображення довгострокового зниження рШКФ відбиті в додатку (с. 12). У дослідженні DECLARE-TIMI 58 середній показник рШКФ за тривалий час виділявся як попередньо заданий вихід замість щорічного виявлення зниження рШКФ. Динаміка зниження рШКФ у пацієнтів, які приймали плацебо, варіювала в залежності від дослідження від $-0,85$ мл/хв $\times 1,73$ м² за рік в дослідженні CANVAS Program до $-4,59$ мл/хв $\times 1,73$ м² за рік в дослідженні CREDENCE.

У підсумку річна різниця після вирахування даних групи, яка приймала плацебо, також варіювала з максимальними абсолютними показниками зниження рШКФ в дослідженні CREDENCE ($2,74$ мл/хв $\times 1,73$ м² за рік, 95 % CI 2,37–3,11).

Обговорення

Розвиток ниркової недостатності – одне з найбільш важливих ускладнень діабетичної нирки, що загрожує пацієнтам. Підсумки проведеного системного огляду і мета-аналізу показали, що інгібітори іНЗГТГ-2 здатні знижувати ризик діалізу, трансплантації або смерті через патологію нирок з додатковим позитивним впливом на широкий спектр інших клінічно значущих ниркових результатів. Важливо, що ренопротективні властивості виявлялися при будь-якому початковому зниженні рівня функції нирок, аж до підгрупи пацієнтів $30\text{--}45$ мл/хв $\times 1,73$ м², у яких показання до застосування цієї групи препаратів ще не схвалені в більшості країн. Крім того, протективний ефект інгібіторів іНЗГТГ-2 відносно гострого ураження нирок зменшує існуючі побоювання щодо

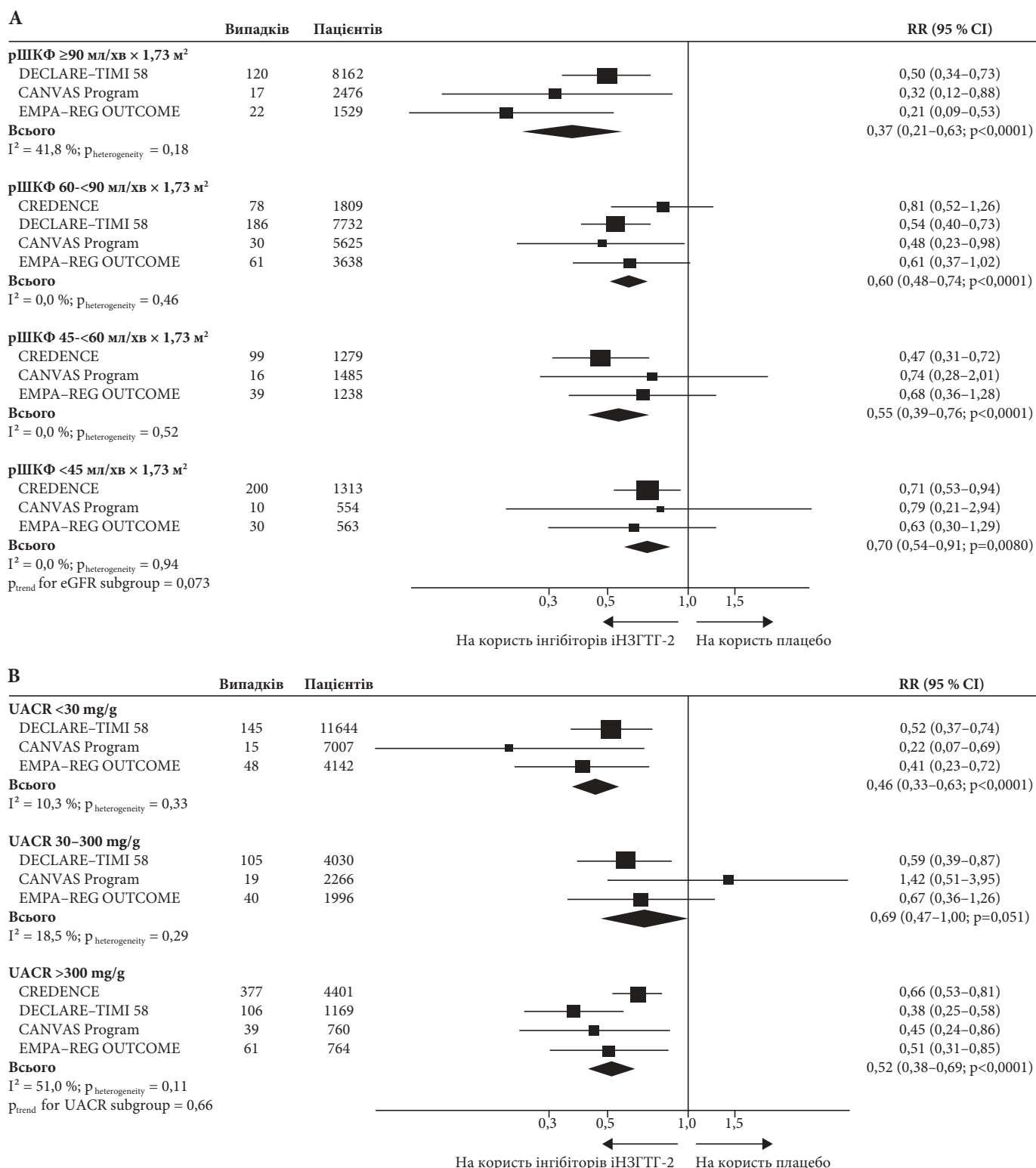


Рис. 5. Вплив інгібіторів іНЗГТТ-2 на істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через патологію нирок, стратифікований за вихідними значеннями рШКФ (А), UACR (В) та використання блокаторів РАС

Примітки: Значення ваги подій взяті з моделі метааналізу випадкових ефектів. Значення p_{trend} у підгрупах eGFR та UACR розраховувались по відношенню до t-розподілу в метарегресії випадкових ефектів із застосуванням обмеженої максимальної ймовірності з модифікацією Hartung Knapp. $p_{\text{heterogeneity}}$ між підгруповими відмінностями

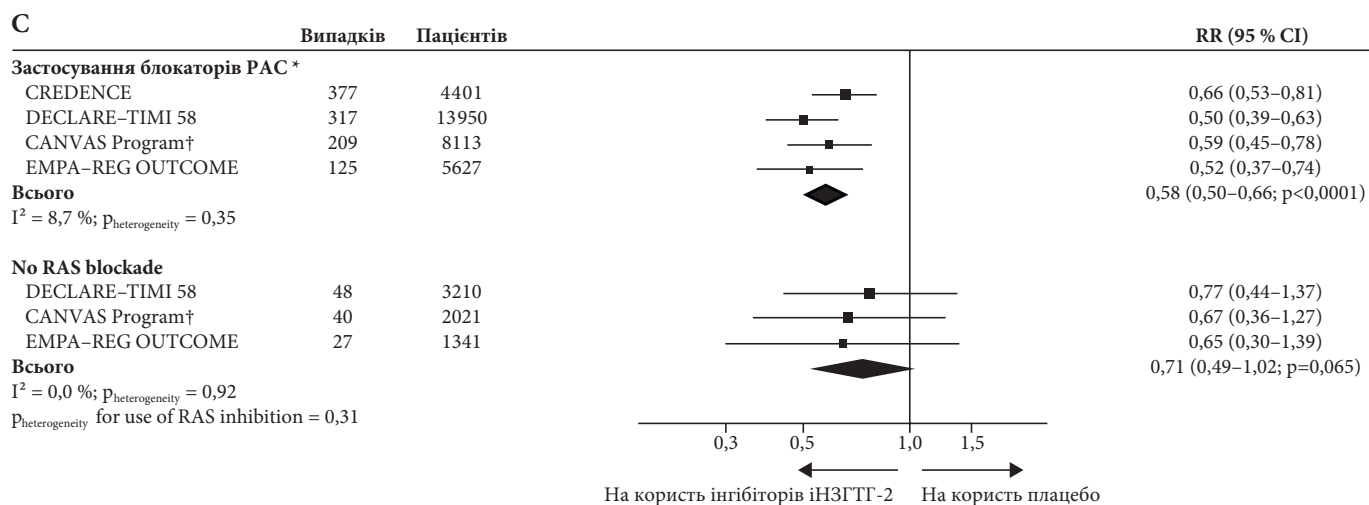


Рис. 5 (продовження). Вплив інгібіторів іНЗГТГ-2 на істотне зниження функції нирок, ТСПН або смерть через патологію нирок, стратифікований за вихідними значеннями рШКФ (А), UACR (В) та використання блокаторів РАС

Примітки (продовження): на основі використання інгібіторів РАС була отримана з моделі випадкових ефектів. Значна втрата функції нирок була визначена як подвоєння креатиніну в сироватці крові, за винятком випробування DECLARE-TIMI 58, в якому вона визначалася як стійке зниження рШКФ на 40 %. Результати дослідження CREDENCE ґрунтуються на скринінгу вимірювань рШКФ та UACR. Дані підгруп за рШКФ та UACR з дослідження CANVAS Program раніше не публікувалися.

ТСПН – термінальна стадія патології нирок. рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. UACR – співвідношення альбумін/креатинін в сечі (urine albumin-to-creatinine ratio). РАС – ренін-ангіотензинова система. іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. RR – відносний ризик.

¹ Застосування блокаторів РАС було одною з умов включення у дослідження CREDENCE. ² В дослідженні CANVAS Program при аналізі за вихідним застосуванням блокаторів РАС істотне зниження функції нирок визначалося як зниження рШКФ на 40 %, тому що в групі пацієнтів, що не приймали блокатори РАС, не спостерігалось подвоєння рівню креатиніну в сироватці крові.

ризик побічних реакцій у зв'язку з тим, що механізм дії цієї групи препаратів заснований на гемодинамічному принципі. До того ж, включення в аналіз дослідження CREDENCE, яке підтримувало використання блокади РАС, надалі підтвердило, що властивості інгібіторів іНЗГТГ-2 кумулюють з ефектами блокаторів РАС. Таким чином, наше дослідження надало достовірні дані в підтримку використання блокади іНЗГТГ-2 в рутинному лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу і ризиком прогресуючої ниркової патології.

Глікемічні властивості інгібіторів іНЗГТГ-2 прямо пропорційно залежать від швидкості клубочкової фільтрації [9, 28], але залишається незрозумілим, чи залежить ренопротективний ефект від зниження функції нирок. Метааналіз досліджень серцево-судинних результатів при застосу-

ванні інгібіторів іНЗГТГ-2 у 2018 році [14] припустив, що ренопротективний вплив цих препаратів послаблюється зниженням функції нирок. Однак в метааналіз було включено занадто мало пацієнтів з вихідним рівнем рШКФ <60 мл/хв × 1,73 м² для адекватної оцінки тенденцій в залежності від показника рШКФ. Також було незрозуміло, чи отримають пацієнти з вихідною рШКФ <45 мл/хв × 1,73 м² позитивний результат від лікування відносно ниркових результатів, незважаючи на істотно знижений глікемічний ефект. Узагальнення даних в дослідженні, включаючи CREDENCE, де понад 60 % пацієнтів мали вихідну рШКФ <60 мл/хв × 1,73 м², дозволило всебічно вивчити можливі модифікуючі впливи. Наші результати припускають, що виразність відносних (але не абсолютних) позитивних ефектів (вигод)

лікування може послаблюватися якимось чином в підгрупах з прогресивно низьким рШКФ, незважаючи на це, абсолютно точно показано наявність ренопротективного ефекту у всіх підгрупах діапазону зниження рШКФ аж до $30 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$. У більшості країн інгібітори ІНЗГТГ-2 на даний момент не показані пацієнтам з рШКФ нижче $45 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$, переважно через недостатній глікемічний ефект такого лікування [29]. Але оскільки подібні пацієнти мають набагато більший ризик ниркової недостатності, ніж пацієнти з більш високими показниками рШКФ, абсолютна вигода від прийому інгібіторів ІНЗГТГ-2 повинна бути, принаймні, така ж, як і застосування інгібіторів ІНЗГТГ-2 у пацієнтів з більш високим показником рШКФ [30]. З наявністю подібного обґрунтування ренопротекції обмеження до застосування інгібіторів ІНЗГТГ-2 піддаються сумнівам, тому що можна припустити, що безліч пацієнтів з високим ризиком основних ниркових результатів можуть отримати користь від цього лікування, і, тим більше, необхідно вивчити ситуацію у пацієнтів з навіть більшим ступенем порушень функції нирок. Відсутність модифікації ефекту вихідним рівнем альбумінурії не відповідає даним досліджень блокади РАС [31, 32, 33]. Ці дані припускають, що наявність іншого механізму дії, не пов'язаного зі зниженням альбумінурії, теж може бути важливим. Крім того, ренопротективний ефект інгібіторів ІНЗГТГ-2, схоже, не залежить від наявності вихідного лікування блокаторами РАС. Все перераховане має на увазі, що велика популяція пацієнтів повинна отримати користь від лікування інгібіторами ІНЗГТГ-2.

Ренопротективний ефект інгібіторів ІНЗГТГ-2, ймовірно, має механістичне пояснення: корекція порушеної клубочкової гемодинаміки, що погіршується в результаті гіперглікемії і приводить до прогресивної втрати нефронів [34, 35]. Блок реабсорбції натрію в проксимальному каналці, можливо, відновить доставку натрію до щільної плями, що призведе до спазму аферентних артеріол і зниження інтрагломерулярного тиску [36]. Цей гемодинамічний ефект

пов'язаний з раннім падінням показника рШКФ, але пізніше супроводжується протективними ефектами щодо зниження функції нирок, з відновленням гемодинаміки при скасуванні прийому препарату [12, 37]. Паралелі з ефектами лікування блокаторами РАС – єдиного додаткового варіанту лікування, ефективного в уповільненні прогресу діабетичної нирки – припускають деяку подібність в механізмах дії, заснованих на зниженні інтрагломерулярного тиску: інгібітори ІНЗГТГ-2 підсилюють вазоконстрикцію аферентних артеріол, а блокатори РАС сприяють дилатації еферентних артеріол [38]. І хоча це найбільш ймовірне механістичне пояснення ренопротективної дії цих препаратів, механізм зміни ниркової гемодинаміки вивчався тільки у пацієнтів з ЦД 1 типу (по гіперфільтрації всієї нирки) і на рівні окремих нефронів на експериментальній моделі (на лабораторних тваринах) [39]; чи такі ж механізми спрацьовують у пацієнтів з ЦД 2 типу, поки невідомо [36]. Інші механізми ренопротекції інгібіторів ІНЗГТГ-2 включають, але не обмежуються наступними варіантами: поліпшення оксигенації нирок (в результаті зниження витрат енергії в каналцях), метаболічні та проти-запальні ефекти, зниження альбумінурії, прямий вплив на функцію епітелію клубочків [28, 40].

Протективні властивості щодо гострого ураження нирок виявилися приємною несподіванкою, оскільки раніше вважали, що інгібітори ІНЗГТГ-2, можливо, підвищують ризик розвитку цього ускладнення. Ця знахідка узгоджується з даними попереднього мета-аналізу [16] досліджень серцево-судинних результатів при лікуванні інгібіторами ІНЗГТГ-2. Незважаючи на те, що серйозні і несерйозні випадки гострого ураження нирок реєструвалися дослідниками по-різному і не верифікувалися, велика їх кількість у всіх дослідженнях була настільки явною, що на цьому тлі протекторні властивості інгібіторів ІНЗГТГ-2 стають достовірними. Механізм цього протекторного впливу досі невідомий, але може включати зниження споживання енергії в проксимальних

каналцях, що знижує чутливість клітин каналцевого епітелію до ішемічних або застійних уражень [28, 41, 42]. Зрозуміло, що будь-яке зниження ризику гострого ураження нирок за допомогою інгібіторів іНЗГТГ-2 повинно розцінюватися в контексті інших небажаних реакцій, які також можуть розвинути при гострій рецидивуючій патології (наприклад, кетоацидоз), і необхідні подальші дослідження для кращого розуміння механізму або механізмів зниження ризику гострого ураження нирок інгібіторами іНЗГТГ-2 і того, як ці дані можуть бути використані в медичній практиці.

Цінність результатів даного огляду також посилюється високою якістю обраних досліджень, однак, деякі обмеження дизайну досліджень повинні враховуватися при інтерпретації даних. Ми відбирали тільки випадок-орієнтовані дослідження серцево-судинних або ниркових результатів, в яких був досить тривалий період подальшого спостереження. Такий вибір був обумовлений нашою головною метою – оцінкою комплексного результату: необхідності діалізу або трансплантації або смерті внаслідок ниркової патології. Малоймовірно, що подібні випадки встигнуть розвинути при певній терапії і будуть виявлені в дослідженнях невеликої тривалості. Значна частина даних була отримана з одного із відібраних досліджень – CREDENCE (канагліфлозин), але воно було зупинено передчасно, що може підвищити ризик переоцінки ефектів лікування [43]. Однак, співставимість результатів в інших дослідженнях знижує цей ризик і є важливим результатом нашого аналізу. Дослідження CREDENCE створювалося для вивчення ниркових результатів, тоді як порівнянність даних в інших дослідженнях з іншими інгібіторами іНЗГТГ-2 залишається чимось не цілком вивченим, хоча і немає доказів значної гетерогенності. Можливість узагальнення отриманих результатів також може залежати від особливостей пацієнтів, які брали участь у відібраних нами дослідженнях, тому необхідне подальше вивчення можливості використовувати ці препарати в рутинній клінічній практиці. Результати,

які стосуються гострого ураження нирок, можуть виявитися менш достовірними, щодо інших кінцевих точок, через неоднорідність умов обліку та збору випадків цього виходу. Вплив інгібування іНЗГТГ-2 на ниркові результати (а також серцево-судинні наслідки і безпеку) у пацієнтів з рШКФ <30 мл/хв × 1,73 м² теж залишається важливим і недостатньо вивченим питанням так само, як і ефективність інгібіторів іНЗГТГ-2 в порівнянні з іншими глюкозознижуючими препаратами, наприклад, з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 типу, які також показали багатообіцяючі результати щодо ниркових результатів [44].

Інші дослідження ниркових результатів: дапагліфлозину (DAPA-CKD, NCT03036150) і емпагліфлозину (EMPA-KIDNEY, NCT03594110), – ще не завершені і можуть доповнити наші уявлення про роль інгібіторів іНЗГТГ-2 в запобіганні ниркової недостатності [24, 45]. В обох дослідженнях набираються пацієнти з наявністю і без ЦД 2 типу, ґрунтуючись на припущенні про неглікемічні механізми ренопротекції. Крім цього, в дослідженні SCORED (NCT03315143) вивчається вплив сотагліфлозину – комбінованого інгібітора SGLT1 і іНЗГТГ-2 — на первинні серцево-судинні кінцеві точки (з іншими заздалегідь встановленими нирковими кінцевими точками) у пацієнтів з ЦД 2 типу і зниженням функції нирок. Всі ці дослідження будуть включати учасників з вихідною рШКФ близько 20 мл/хв × 1,73 м², що надає додаткові дані про застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 у пацієнтів з більш важкими проявами патології нирок. В майбутньому нові дані можливо буде отримати від вивчення поєднань інгібіторів іНЗГТГ-2 з іншими глюкозознижуючими препаратами, які показали позитивний вплив щодо функції нирок, наприклад, агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 типу, особливо у пацієнтів з встановленим діагнозом діабетичної нирки [46].

На закінчення необхідно відзначити, що інгібітори іНЗГТГ-2 можуть знижувати ризик діалізу, трансплантації або смерті внаслідок патології нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу

і широким спектром ризиків щодо ниркових результатів. Це надає суттєві дані в підтримку застосування інгібіторів іНЗГТГ-2 для запобігання клінічно значущих ниркових результатів у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Використані аббревіатури

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент;

БАР – блокатори рецепторів ангіотензину;

РАС – ренін-ангіотензинова система;

рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;

ЦД – цукровий діабет;

СІ – довірчий інтервал (confidential interval);

PRISMA – Переважні компоненти для підготовки систематичних оглядів і мета-аналізів (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis);

UACR – співвідношення альбумін/креатинін в сечі (urine albumin-to-creatinine ratio).

PROSPERO – Міжнародний проспективний реєстр системних оглядів (International Prospective Register of Systematic Reviews);

RR – відносний ризик (relative risk);

іНЗГТГ-2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу (sodium-glucose co-transporter-2);

Вперше опубліковано: Brendon L Neuen, Tamara Young, Hiddo J L Heerspink, Bruce Neal, Vlado Perkovic, Laurent Billot, Kenneth W Mahaffey, David M Charytan, David C Wheeler, Clare Arnott, Severine Bompont, Adeera Levin, Meg J Jardine. ІНЗГТГ-2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 845–54. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)

Література

- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385: 1975–82.
- Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 73–81.
- Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health* 2017; 2: e000380.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–69.
- Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164–76.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238–52.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–72.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS program. *Circulation* 2018; 138: 1537–50.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2017; 137: 119–29.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. ІНЗГТГ-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2018; 393: 31–39.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606–17.
- Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1996–2000.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.
- Higgins JP, Altman DG, Gtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d5928.
- Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 860–66.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 926–35.
- Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes—authors reply. *N Engl J Med* 2016; 375: 1801–02.

22. Wanner C, Heerspink HJ, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2755–69.
23. Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 2019; published online March 21. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.033.
24. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11: 749–61.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–57.
28. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94: 26–39.
29. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of IH3ГТТ-2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237–50.
30. Gansevoort RT, Matsushita K, Van Der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93–104.
31. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
32. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959–65. EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11: 749–61.
33. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int* 2015; 87: 20–30.
34. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032–45.
35. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1023–39.
36. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–97.
37. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3a): the DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2532–40.
38. Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017; 66: 14–16.
39. Kidokoro K, Cherney DZ, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation* 2019; 140: 303–15.
40. Heerspink HJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition: a new avenue to protect the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2019; published online Feb 20. DOI:10.1093/ndt/gfz033.
41. Chang Y-K, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, IH3ГТТ-2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016; 11: e0158810.
42. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franz S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F227–34.
43. Viele K, McGlothlin A, Broglio K. Interpretation of clinical trials that stopped early. *JAMA* 2016; 15: 1646–47.
44. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation* 2019; 139: 2022–31.
45. Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are IH3ГТТ-2 inhibitors ready for prime time for CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 13: 318–20.
46. Goncalves E, Bell DS. Combination treatment of IH3ГТТ-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: symbiotic effects on metabolism and cardiorenal risk. *Diabetes Ther* 2018; 9: 919–26.

Ефективність та безпечність iGlarLixi – комбінації з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін і ліксисенатиду – в порівнянні з базально-болусним режимом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: аналіз, початково зрівняний за ступенем ризику

Adam G. Tabak, John Anderson, Pablo Aschner, Minzhi Liu, Aramesh Saremi, Peter Stella, Francisco J. Tinahones, Carol Wysham, Juris J. Meier

Реферат

Вступ. Базально-болусний (ББ) режим застосовується переважно для інтенсивної терапії базальним інсуліном хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу (ЦД), якщо вони не досягають цільових показників. Недоліки режиму включають часті ін'єкції, ризик підвищення маси тіла та гіпоглікемію. Застосування фіксованого співвідношення інсуліну гларгін (100 Од/мл) і ліксисенатид (iGlarLixi), що може титруватися, один раз на добу може представляти просту, добре переносиму пацієнтами та ефективну альтернативу. Ми порівняли ці варіанти лікування в *post hoc* аналізі, який вирівняно за ступенем ризику, використовуючи дані рандомізованих досліджень.

Методи. Ми порівнювали дані 195 пацієнтів з дослідження LixiLap-L, рандомізованих за прийомом iGlarLixi, з даними 195 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для ББ режиму лікування в дослідженні GetGoal Duo-2. Пацієнти були порівнянні за такими показниками: вік, стать, раса, тривалість анамнезу ЦД 2 типу, вихідний індекс маси тіла, глікозильований гемоглобін (HbA1c), глюкоза крові натще, доза інсуліну, прийом метформіну.

Результати. Орієнтовно, по закінченню досліджень відмінності варіантів терапії щодо HbA1c і підвищення маси тіла, а також частоти випадків гіпоглікемії за пацієнто-рік (ББ у порівнянні з iGlarLixi) склали -0,28 % (середньоквадратична помилка 0,08, $P = 0,0002$), -1,32 кг (середньоквадратична помилка 0,30, $P < 0,0001$) і 2,85 ($P < 0,0001$), відповідно (все на користь iGlarLixi). Також і частка пацієнтів, які досягли цільових показників (HbA1c < 7 % [< 53 ммоль/моль]), відсутність збільшення маси тіла і випадків гіпоглікемії, була вищою при прийомі iGlarLixi в порівнянні з групою на ББ режимі. Гастроінтестинальні побічні ефекти були частіше при прийомі iGlarLixi.

Висновки. Пацієнтам з поганим глікемічним контролем на ББ режимі прийом iGlarLixi може надати ефективну альтернативу щодо зниження показника HbA1c без підвищення ризику гіпоглікемії і збільшення маси тіла.

Adam G. Tabak

1-е медичне відділення, Медичний факультет
Університету Земельвейса, Будапешт, Угорщина

John Anderson

Клініка №1, Нашвілл, штат Теннессі, США
Pablo Aschner; Університетський шпиталь Сан-Ігнасіо, Університет Хавериана, Богота, Колумбія

Francisco J. Tinahones

Служба ендокринології та нутриціології, Інститут біомедичних досліджень Малаги (IBIMA), університетський шпиталь Діви Вікторії, CIBER фізіопатології ожиріння та нутриціології (CIVERObn), Інститут здоров'я Карлоса III, Університет Малаги, Іспанія

Ключові висновки

Цілі дослідження

Стартова монотерапія базальним інсуліном може бути недостатньою в аспекті досягнення оптимального глікемічного контролю цукрового діабету 2 типу, і багатьом пацієнтам може знадобитися додаткове введення болюсного інсуліну після прийому їжі (тобто, базально-болюсний режим).

Базально-болюсний режим асоційований з підвищенням маси тіла, високим ризиком гіпоглікемії, складністю схеми прийому і необхідністю частих ін'єкцій; Наразі недостатньо даних про прями «head-to-head» порівняння комбінацій з фіксованим співвідношенням базального інсуліну плюс агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 типу (GLP-1RA) з базально-болюсним або «базал-плюс» режимами.

У цьому початково нівельованому за ступенем ризику аналізі даних двох рандомізованих контрольованих досліджень ми оцінили ефективність і безпечність iGlarLixi – комбінації з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін (100 Од/мл) і GLP-1RA ліксисенатиду – та базально-болюсного режиму інсулінотерапії у пацієнтів з неконтрольованим на базальному інсуліні цукровим діабетом 2 типу.

Що нового отримано з цього дослідження?

За даними нашого аналізу лікування iGlarLixi було асоційоване з достовірно більшим зниженням показника глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і меншою кількістю епізодів гіпоглікемії (в тому числі нічної) в порівнянні з базально-болюсним режимом інсулінотерапії.

Коротке резюме

Базальний інсулін часто є першим медикamentозним заходом при лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2 типу, але у багатьох пацієнтів цього виявляється недостатньо для досягнення нормальних глікемічних показників. Наступним кроком може бути базально-болюсний (ББ) режим інсулінотерапії, але він асоційований з частими ін'єкціями і несе ризик приросту маси тіла і гіпоглікемії. Комбінація базального інсуліну з препаратом іншого класу (агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 типу – GLP-1RA) може виявитися простою альтернативою, що добре переноситься пацієнтами. Однак, досліджень порівняння «head-to-head» такої комбінації і ББ режиму інсулінотерапії явно недостатньо. Ми використовували дані двох різних досліджень і порівняли результати 195 пацієнтів, що приймали комбінацію iGlarLixi, яка складалася з GLP-1RA ліксисенатиду і базального інсуліну, з показниками 195 пацієнтів з іншого дослідження, в якому вони лікувались за допомогою ББ інсулінотерапії. Пацієнти були порівнянні з ряду ключових характеристик. У пацієнтів в групі iGlarLixi спостерігалось більше зниження рівню глюкози крові та маси тіла, а також частоти випадків гіпоглікемії за пацієнторік. Гастроінтестинальні небажані реакції частіше спостерігались при терапії iGlarLixi. Наші результати припускають, що iGlarLixi може бути ефективною альтернативою ББ інсуліну для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу, які не досягли цільових глікемічних показників на монотерапії базальним інсуліном.

Вступ

Багато пацієнтів з ЦД 2 типу з часом вимагають приєднання інсулінотерапії через про-

Aramesh Saremi

Sanofi, Бріджуотер, штат Нью-Джерсі, США

Juris J. Meier

*Шпиталь св. Джозефа, Рурський Університет
Бохума, Бохум, Німеччина*

Peter Stella

Sanofi-Aventis, Будапешт, Угорщина

Carol Wysham

Клініка Роквуда, Спокан, штат Вашингтон, США

Minzhi Liu

*BDM Consulting, Inc., Сомерсет, штат Нью-Джерсі,
США*

гресуючу природу їх захворювання. І найчастіше першою призначають монотерапію базальним інсуліном; але у деяких пацієнтів така терапія може виявитися неадекватною для досягнення оптимального глікемічного контролю. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, 40-70 % пацієнтів досягають цільового показника за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) < 7 % (< 53 ммоль/моль) за допомогою тільки базального інсуліну [1, 2]. На ділі – в реальній практиці – результати виявилися не настільки задовільні. Недавнє дослідження з аналізу записів великої бази даних, яка включала інформацію про 39 074 пацієнтів, показало, що лише 27 % пацієнтів досягли мети по HbA1c < 7% (< 53 % ммоль/моль) після 3 місяців монотерапії базальним інсуліном [3]. Таким чином, багатьом пацієнтам може знадобитися додаткове введення болюсного інсуліну після прийому їжі (тобто, ББ режим інсулінотерапії). Однак ББ інсулінотерапія асоційована з приростом маси тіла, високим ризиком гіпоглікемії, складністю схеми інсулінотерапії і високим ін'єкційним навантаженням. Подібні недоліки є факторами «клінічної інерції» і причиною відмови від зміни схеми лікування при необхідності переходу від монотерапії базальним інсуліном до наступних кроків. Такими факторами є гіпоглікемія, неможливість титрувати дозу при відсутності симптомів і низька мотивація пацієнтів; а пацієнти стурбовані підвищенням маси тіла, що сприймається як погіршення захворювання, страхом перед гіпоглікемією і засмучені, якщо не досягають цільових показників [4].

iGlarLixi – це комбінація препаратів з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін (100 Од/мл) і агоністу рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 типу (GLP-1RA) ліксібенагіда для застосування один раз на добу, з можливістю титрації. iGlarLixi може надати просту альтернативу базально-болюсному (ББ) режиму інсулінотерапії.

У нашому аналізі ми оцінили ефективність і безпеку iGlarLixi (за даними з дослідження LixiLan-L) [5] у порівнянні з ББ інсулінотерапією (за даними з дослідження

GetGoal Duo-2) [6] у пацієнтів з ЦД 2 типу, не контрольованим на монотерапії базальним інсуліном.

Методи

Дизайн дослідження й учасники

Повний дизайн досліджень – LixiLan-L (NCT02058160) і GetGoal Duo-2 (NCT01768559) – описано раніше і коротко обговорювалося в електронних супровідних матеріалах до статті (рис. S1) [5, 6]. Дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації, Міжнародної конференції по гармонізації, вимог Керівництва з належної клінічної практики і всіх застосовних нормативів і законів. Всі протоколи були розглянуті і схвалені незалежними комітетами з етики та експертними радами медичних установ. Всі пацієнти підписали інформовану згоду до початку участі в дослідженнях.

У обох досліджень були й загальні аспекти, й відмінності. Загальні аспекти: популяцію обох досліджень склали дорослі пацієнти з ЦД 2 типу тривалістю не менше 1 року на момент скринінгу, діабет не вдалося контролювати базальним інсуліном як у вигляді монотерапії, так і з додаванням пероральних протидіабетичних засобів, на протязі, як мінімум, 6 місяців. Крім того, як в GetGoal Duo-2, так і в LixiLan-L доза інсуліну гларгін була титрована щотижня для підтримки глюкози плазми крові натще (ГКН) на рівні 80-100 мг/дл (4,4-5,6 ммоль/л) щодня, уникаючи гіпоглікемії; проте початкові дози були стабілізовані 2 і 4 тижні, відповідно [5, 6]. Відмінності ж були наступними: вони стосувалися регламентування дози, вступного періоду дослідження й тривалості дослідження. У дослідженні LixiLan-L максимальна добова доза iGlarLixi обмежувалася 60 Од інсуліну гларгін і 20 мкг ліксібенагіда, тоді як в дослідженні GetGoal Duo-2 допускалася доза гларгіну > 60 Од. В обох дослідженнях був вступний період, в якому інсулін гларгін вводився та/або титрувався (прийом інших протидіабетичних засобів, крім метформіну, припинявся). У дослідженні GetGoal Duo-2 вступний період склав 12 тижнів,

в LixiLan-L – 6 тижнів. І, нарешті, в дослідженні LixiLan-L пацієнти отримували рандомізовану терапію протягом 30 тижнів, а в GetGoal Duo-2 – 26 тижнів. Первинною кінцевою точкою була зміна показника HbA1c в дослідженні LixiLan-L, і зміна показника HbA1c і маси тіла – в GetGoal Duo-2.

Кінцеві точки

Як вже згадувалося, тривалість лікування в дослідженнях розрізнялася на 4 тижні; для виключення цього фактору більшої тривалості лікувального періоду в дослідженні LixiLan-L, що впливає на результат, ми використали консервативний підхід і оцінювали зміни HbA1c і маси тіла на 24 тижні (а не на 30) для iGlarLixi (LixiLan-L) і на 26 тижні для ББ режиму (GetGoal Duo-2). Але для оцінки безпеки і дози інсуліну ми брали дані більш тривалого лікувального періоду iGlarLixi (LixiLan-L) для виключення переваг iGlarLixi перед ББ інсулінотерапією за цими кінцевими точками. Частота зареєстрованих випадків гіпоглікемії визначалася через 30 тижнів для iGlarLixi (LixiLan-L) і через 26 тижнів для ББ інсулінотерапії (GetGoal Duo-2). Визначення гіпоглікемії було однаковим в обох дослідженнях [5, 6]. З метою нашого аналізу гіпоглікемія визначалася як клінічно виражений стан із зафіксованим показником глюкози в плазмі крові < 54 мг/дл ($< 3,0$ ммоль/л), що означає клінічно значиму гіпоглікемію. Надалі це визначення буде матися на увазі при згадці гіпоглікемії. Додаткова оцінка безпеки стосувалася шлунково-кишкових небажаних явищ (НЯ) в ході дослідження. Базальні дози (для обох лікувальних груп) і болюсні дози (для групи ББ режиму) враховувалися по лікувальним групам в кінці дослідження.

Двогодинний постпрандіальний показник глюкози плазми крові (ПГПК) оцінювався в кінці 30-го тижня для iGlarLixi і 26-го тижня для ББ режиму, тому що од початку дослідження вимірювання ПГПК були доступні тільки для цього часу.

Частка пацієнтів, які досягли цілі по HbA1c $< 7\%$ (< 53 ммоль/моль) без підвищення маси тіла і без гіпоглікемії (< 54 мг/дл

$< 3,0$ ммоль/л)), як індивідуально, так і ком-
позитно, також оцінювалася на 24-му тижні для iGlarLixi і на 26-му тижні для ББ режиму.

Статистичні методи

Взаємно-однозначний непараметричний метод відбору подібного за коефіцієнтом схильності (PSM) застосовувався для відбору пацієнтів, які отримували iGlarLixi в дослідженні LixiLan-L [5] або ББ інсулінотерапію в GetGoal Duo-2 [6] (як описувалося в [8]), за такими ознаками: вік, стать, раса, тривалість анамнезу діабету, вихідний індекс маси тіла (ІМТ), HbA1c, ГКН, доза інсуліну гларгін і використання метформіну. Аналізи ефективності оцінювалися за модифікованою популяцією «intent-to-treat» (всі рандомізовані пацієнти згідно призначеного лікування), що об'єднувала всіх рандомізованих пацієнтів, які пройшли початкове обстеження і хоча б один вимір будь-якого показника ефективності після вихідного обстеження. Виняток склала ПГПК, яка в GetGoal Duo-2 визначалася в підгрупі пацієнтів, що отримували ін'єкцію досліджуваного препарату перед сніданком. Вибірка для оцінки безпеки (використовувалася для обчислення частоти гіпоглікемії і НЯ) визначалася, як всі рандомізовані пацієнти, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату.

Зміни вихідних показників HbA1c і маси тіла аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань (MMRM) з лікувальними групами і рандомізаційною стратой (HbA1c $< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (< 64 , ≥ 64 ммоль/моль)) при скринінгу і фактор використання метформіну) в якості фіксованого ефекту, а в якості змінних – візити, ефект спряженості вихідного рівня з візитами і лікування з візитами.

Загальна частота гіпоглікемії і частота нічних випадків гіпоглікемії порівнювалися за допомогою регресії Пуассона з фіксованим фактором лікування і компенсуючою змінною у вигляді логарифма показника пацієнто-років за тривалістю ефекту.

Показники двогодинної ПГПК порівнювалися з аналізом змінних за допомогою методу перенесення даних останнього спосте-

реження вперед (з урахуванням відомостей про вибулих хворих) з лікувальної групою, рандомізаційною стратою за показником HbA1c (< 8,0 %, ≥ 8,0 % [< 64 , ≥ 64 ммоль/моль]) при скринінгу і фактором використання метформіну в якості фіксованого ефекту, і з вихідними показниками в якості змінних.

Частка пацієнтів, що досягли цільового показника HbA1c < 7 % (< 53 ммоль/моль), без підвищення маси тіла і без випадків гіпоглікемії, оцінювалася як індивідуально, так і в сукупності, і дані порівнювалися за критерієм Кохрана-Мантеля-Хенсель для зваженої різниці між лікувальними групами у всіх категоріях (рандомізаційна страта HbA1c [$< 8,0$ %, $\geq 8,0$ % (< 64, ≥ 64 ммоль/моль)] і використання метформіну). Середня добова доза інсуліну порівнювалася за допомогою MMRM з лікувальною групою і рандомізаційною стратою (HbA1c [$< 8,0$ %, $\geq 8,0$ % (< 64, ≥ 64 ммоль/моль)] на скринінгу і фактор прийому метформіну) в якості фіксованих ефектів, а також візити (тиждень 2, тиждень 6, тиждень 12 і тиждень 30/26), ефект спряженості вихідного рівня з візитами і лікування з візитами – як змінні.

Аналіз чутливості проводився по обраним кінцевим точкам ефективності, що включали пацієнтів, порівнянних за тими ж змінним, що і в первинному аналізі, за винятком дози інсуліну: вік, стать, раса, тривалість анамнезу діабету, ІМТ, HbA1c, ГКН і прийом метформіну. Додатковий аналіз чутливості був проведений по обраним кінцевим точкам ефективності для порівняння пацієнтів, які отримували iGlarLixi один раз на добу і ББ інсулінотерапію три рази на добу, за віком, статтю, расою, тривалістю анамнезу діабету, вихідним ІМТ, HbA1c, ГКН, дозою інсуліну гларгіну і прийомом метформіну.

Всі показники P відображено як номінальні, без урахування множинності порівнянь.

Результати

Опис популяції після PSM

Демографічно параметри і вихідні характеристики були подібними після PSM в обох

групах – iGlarLixi і ББ (в кожній групі n = 195; табл. 1); орієнтовно 9 з 10 пацієнтів приймали метформін на момент рандомізації, і приблизно у половини пацієнтів HbA1c ≥ 8 % (≥ 64 ммоль/моль) також на момент рандомізації. Для порівняння в таблицях S1 і S2 (в додаткових електронних матеріалах) відображені характеристики повної рандомізованої популяції в кожному з досліджень.

Виходи

Зміни показника HbA1c в порівнянні з вихідним при лікуванні iGlarLixi і ББ інсулінотерапією показані на рис. 1а. Показник HbA1c був знижений на маргінальне середнє [LS] (стандартна помилка [SE]) 1,02 % (0,07) у пацієнтів в групі iGlarLixi, тоді як в групі ББ режиму показник знижувався на 0,74 % (0,07).

Оцінена різниця LS зниження показника HbA1c в результаті лікування склала -0,28 % (SE 0,08; 95 % довірчий інтервал [CI] від -0,43 до -0,13, P = 0,0002) на користь iGlarLixi.

Зміни маси тіла в порівнянні з початковими показниками при лікуванні iGlarLixi і ББ режимі показані на рис. 1б; маса тіла знизилася в групі iGlarLixi на LS (SE) 0,62 кг (0,24) і збільшилася при ББ інсулінотерапії на LS (SE) 0,70 кг (0,24) (оціночна різниця між лікувальними групами -1,32 кг [95 % CI від -1,91 до -0,72, P < 0,0001]).

Частота випадків гіпоглікемії за пацієнто-рік була вище при ББ режимі в порівнянні з iGlarLixi; співвідношення загальної частоти випадків при ББ режимі і iGlarLixi склало 2,85 (P < 0,0001), а за випадками нічної гіпоглікемії – 4,32 (P < 0,0001).

Для двогодинної ПГПК (в аналізі 179 і 46 пацієнтів з груп iGlarLixi і ББ режиму, відповідно) LS (SE) зміна від вихідного рівня до тижня 30/26 склала 5,37 ммоль/л (0,38) для iGlarLixi на тижні 30 проти -1,98 ммоль/л (0,59) для ББ режиму на тижні 26 (LS [SE] різниця -3,39 [0,55], P < 0,0001) (рис. S2).

Прийом iGlarLixi достовірно асоційований (P < 0,01 за всіма параметрами) з більшою часткою пацієнтів, які досягли як індивідуальних (HbA1c < 7 % [< 53 ммоль/моль], без приросту маси тіла і без гіпоглікемії), так і композитних кінцевих точок у порівнянні

Таблиця 1. Демографічні та базові характеристики після PSM на основі віку, статі, раси, тривалості діабету, базових показників ІМТ, HbA1c, ГКН, дози інсуліну гларгіну та використання метформіну

	Група iGlarLixi (n = 195)	Базально-болюсна група ^a (n = 195)
Вік, роки	60,1 (9,1)	60,8 (8,9)
Чоловіки, %	48,2	45,6
Білі, %	93,3	90,8
Неіспаномовні, %	80,5	76,9
Тривалість цукрового діабету 2 типу, роки	12,49 (7,08)	12,59 (6,68)
Початковий ІМТ, кг/м ²	30,92 (4,02)	30,91 (4,55)
HbA1c на скринінгу, %	8,46 (0,68)	8,42 (0,73)
HbA1c на скринінгу, ммоль/моль	69,00 (7,44)	68,53 (8,03)
HbA1c на рандомізації, %	7,92 (0,68)	7,90 (0,66)
HbA1c на рандомізації, ммоль/моль	63,05 (7,41)	62,86 (7,18)
Рандомізаційна страта HbA1c $\geq 8\%$ (≥ 64 ммоль/моль), %	51,3	50,3
Базова ГКН, мг/дл	127,47 (34,17)	124,28 (36,73)
Базова ГКН, ммоль/л	7,08 (1,90)	6,90 (2,04)
Базова двогодинна ПГПК, мг/дл	263,30 (64,43)	251,11 (61,70) ^b
Базова двогодинна ПГПК, ммоль/л	14,62 (3,58)	13,94 (3,43) ^b
Рандомізаційна страта за використанням метформіну, %	89,2	89,7
Початкова добова доза інсуліну, Од.	38,78 (8,29)	38,45 (11,06)

Примітки: Усі дані є середніми (SD), якщо не вказано інше. На основі рандомізованої популяції пацієнтів. Пацієнти порівнювалися на основі методу зіставлення даних з найближчими сусідніми в межах визначеного шаблону. Використовувались логіт балів схильності та ширина кроку шаблону, що дорівнює 0,2 об'єднаного SD логіту шкали схильності. ІМТ – індекс маси тіла. ГКН – глюкоза плазми крові натще. HbA1c – глікозильований гемоглобін. iGlarLixi – комбінація з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін 100 Од/мл та ліксисенатиду. ПГПК – постпрандіальна глюкоза плазми крові. PSM – непараметричний метод відбору подібного за коефіцієнтом схильності (propensity score matching). SD – стандартне відхилення (standard deviation). ^a У групі базально-болюсної терапії 49% пацієнтів (n = 95) отримували лікування три рази на добу, а решта отримували його один раз на добу. ^b n = 95.

Таблиця 2. Середня добова доза інсуліну

	Група iGlarLixi (n = 194)	Базально-болюсна група ^a (n = 194)
Початкова доза, середнє (SD), Од	39 (8)	38 (11)
Тиждень 30/26, середнє (SD), Од ^a	49 (11)	53 (23)
Зміни LS середнього (SE) од початкового рівня, Од ^a	9 (1)	14 (1)
Лікувальна різниця LS середнього \pm SE, Од ^a	5 \pm 1	
Показник P ^a	0,0003	
Доза базального інсуліну в кінці дослідження, середнє (SD), Од ^b	48 (12)	38 (14)
Доза болюсного інсуліну в кінці дослідження, середнє (SD), Од ^b	–	14 (11)

Примітки: Якщо не зазначено інше, результати ґрунтуються на видозміненій популяції "intent-to-treat" (всі суб'єкти з початковим і, принаймні, ще одним наступним вимірюванням після початкового) iGlarLixi – комбінація з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін 100 Од/мл та ліксисенатиду.

LS – маргінальне середнє (least squares mean). MMRM – модель змішаних ефектів з повторними вимірами (mixed-effects model with repeated measures). SD – стандартне відхилення (standard deviation). SE – стандартна помилка (standard error). ^a Для цього аналізу використовуються спостережувані випадки (n = 179 та n = 157 на 30/26 тижні для iGlarLixi та базально-болюсного режиму відповідно). На основі MMRM з групами лікування та рандомізаційними стратами (HbA1c [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (< 64 , ≥ 64 ммоль/моль)]) на скринінгу та фактор вживання метформіну) у якості фіксованих ефектів, та візитами (тиждень 2, тиждень 6, тиждень 12 та тиждень 30/26), а також ефектами спряженості вихідного рівня з візитами і спряженості лікування з візитами – у якості коваріат.

^b На підставі прийнятої фінальної дози (n = 192 і n = 192 для iGlarLixi і базально-болюсного режиму, відповідно).

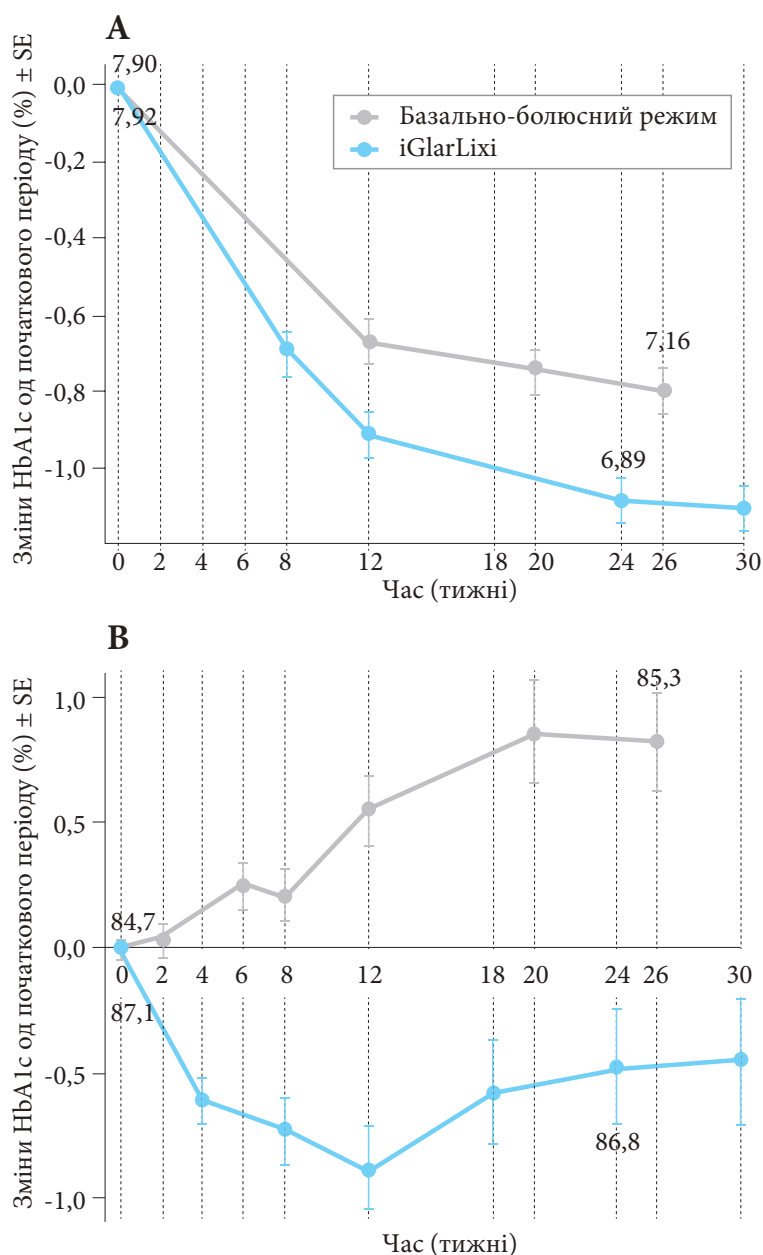


Рис. 1. а. Зміни рівня HbA1c од початку і б. Зміни маси тіла од початку

Примітки: Точки даних відображають середній HbA1c (%) або масу тіла (кг) у відповідну точку часу. Зміна в показниках HbA1c і маси тіла аналізувалася за допомогою MMRM з лікувальними групами і рандомізаційною страгою (HbA1c [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (< 64 , ≥ 64 ммоль / моль)] на скринінгу і прийом метформіну) в якості фіксованих ефектів, а візити (тижні 12 і 24/26), ефект спряженості вихідного рівня з візитами і лікування з візитами – як змінні. CI – довірчий інтервал. HbA1c – глікозильований гемоглобін. iGlarLixi – комбінація з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін 100 Од/мл та ліксисенатиду. LS – маргінальне середнє, метод найменших квадратів (least squares). MMRM – модель змішаних ефектів з повторними вимірами (mixed-effects model with repeated measures). SE – стандартна помилка.

з групою ББ режиму (рис. 3а, б). У групі iGlarLixi на тижні 24 26,8 % пацієнтів досягли мети по HbA1c $< 7\%$ (< 53 ммоль/моль) без приросту маси тіла і без випадків гіпоглікемії протягом усього періоду аж до тижня 24. Той же показник для групи ББ режиму склав 12,4 % пацієнтів на тижні 26 (різниця відносин 14,83; 95 % CI 7,26-22,40, $P = 0,0002$).

Шлунково-кишкові НЯ (такі як діарея, нудота і блювання) частіше зустрічалися у пацієнтів в групі iGlarLixi (табл. S3). Всього близько 17,5 % пацієнтів в групі iGlarLixi відчували шлунково-кишкові НЯ, в порівнянні з 8,2 % пацієнтів в ББ групі. У жодній з груп пацієнти не вибували через шлунково-кишкові НЯ.

Як показано в табл. 2, зміна LS (SE) добової дози інсуліну в порівнянні з початковими показниками виявилася достовірно нижче в групі iGlarLixi в порівнянні з ББ групою (-5 Од (1), $P = 0,0003$). Середня (стандартне відхилення [SD]) загальна добова доза інсуліну на момент останнього прийому досліджуваного препарату (включаючи тих, хто не завершив участі в дослідженні) склала 48 Од (12) в групі iGlarLixi проти 38 Од (14) в ББ групі. Середня (SD) доза болусного інсуліну в ББ групі на момент прийому останньої дози в дослідженні склала 14 Од (11).

В аналізі чутливості, що не включив дозу інсуліну в якості змінної, що зіставляється ($n = 329$ для обох груп – iGlarLixi і ББ) (табл. S4), середня (SD) доза базального інсуліну склала 35 Од (9) в групі iGlarLixi і 63 Од (29) в ББ групі на вихідному етапі; на тижні 30/26 загальна доза інсуліну збільшилася до 47 Од (13) і 77 Од (36), відповідно. LS (SE) зміни загальної дози інсуліну від вихідного рівня до тижня 30/26 склала 11 Од (1) проти 13 Од (1), а в ББ групі доза збільшилася на 3 Од (2) вище ($P = 0,0710$).

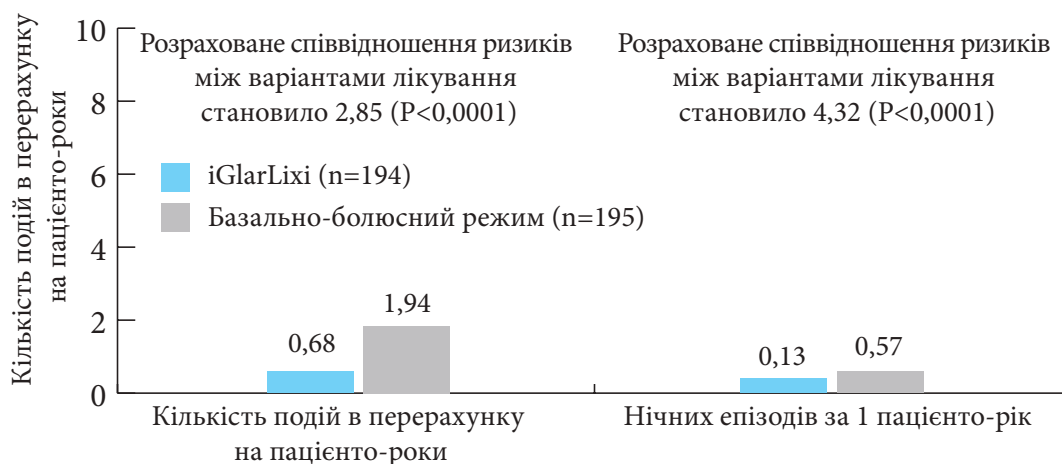


Рис. 2. Випадки гіпоглікемії за пацієнто-рік

Примітки: Гіпоглікемія визначалась як документований випадок з клінічною маніфестацією (глюкоза за плазми крові < 54 мг/дл [< 3 ммоль/л]). Пацієнто-роки експозиції вираховувались як час між першою так останньою ін'єкцією плюс 1 день. Значення P оцінювались за регресією Пуассона з фіксованим фактором лікування і компенсуючою змінною у вигляді логарифма показника пацієнто-років за тривалістю ефекту. iGlarLixi – комбінація з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін 100 Од/мл та ліксисенатиду.

У тому ж аналізі чутливості прийом iGlarLixi був асоційований з великим зниженням HbA1c і великою кількістю пацієнтів, які досягли індивідуальних і композитних кінцевих точок; результати з безпеки також були подібні даним, отриманим в первинному аналізі. Також в аналізі чутливості, що порівнював пацієнтів групи iGlarLixi окремо з пацієнтами, що приймали ББ інсулінотерапію 1 або 3 рази на добу [р/д] (демографічні та вихідні характеристики відображені в табл. S5), зміни показників HbA1c і маси тіла виявилися на користь лікування iGlarLixi незалежно від режиму ББ терапії (1 або 3 р/д). Подібним же чином більше пацієнтів групи iGlarLixi досягли індивідуальних і композитних кінцевих точок у порівнянні з пацієнтами на ББ терапії 1 або 3 р/д (табл. S6). І, нарешті, подібні ж тенденції антигіперглікемічної ефективності iGlarLixi виявлені як при порівнянні з кожним з режимів ББ терапії окремо, так і з об'єднаним пулом пацієнтів на ББ інсулінотерапії.

Обговорення

За даними цього post hoc PSM аналізу, прийом iGlarLixi був асоційований з достовірною

більшим зниженням показника HbA1c і меншою кількістю випадків гіпоглікемії – як взагалі, так і нічної гіпоглікемії, в порівнянні з ББ терапією. Крім того, у пацієнтів групи iGlarLixi знижувалася маса тіла, тоді як в ББ групі маса тіла пацієнтів підвищувалася. Також в групі iGlarLixi більше пацієнтів змогли досягти як індивідуальних лікувальних цілей (наприклад, HbA1c < 7 % [< 53 ммоль/моль]), так і композитних кінцевих точок. І всі ці цілі було досягнуто при ін'єкції iGlarLixi лише 1 р/д в порівнянні з необхідністю в повторних ін'єкціях при лікуванні базально-болусним інсуліном, до того ж пацієнтам групи iGlarLixi знадобилося менше аналізів самостійного моніторингу глюкози крові, а також титрувати дозу доводилося тільки для одного інсуліну.

Численні рандомізовані контрольовані дослідження підтвердили здатність комбінації базального інсуліну і GLP-1RA (БІ + CLA-1RA), як «вільного», так і в фіксованому співвідношенні, забезпечити більш виразне зниження HbA1c та/або маси тіла в порівнянні з ефектом підвищення дозування базального інсуліну. У метааналізі Maiorino et al. було знайдено переваги лікування за до-

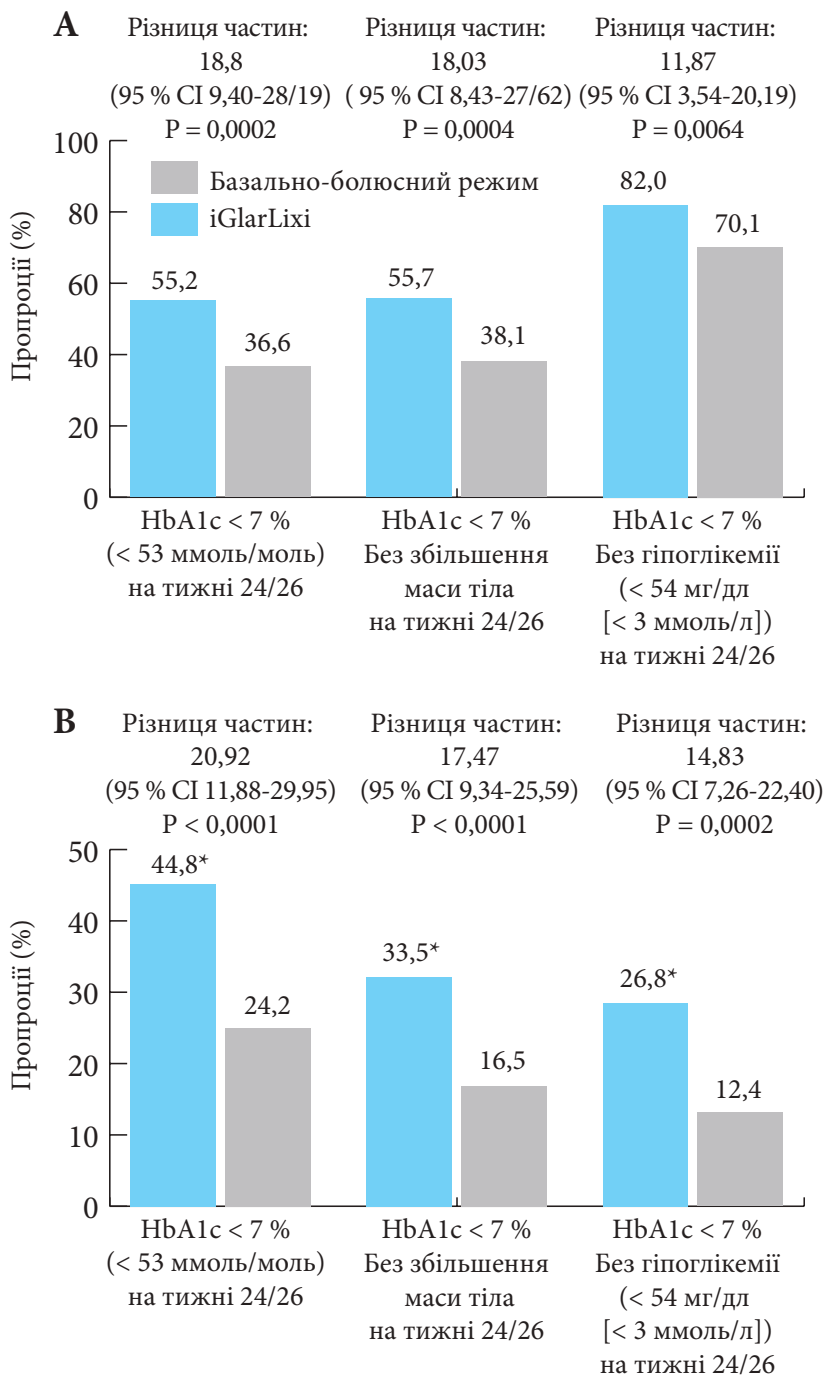


Рис. 3. Частка пацієнтів, які досягли **а.** індивідуальних і **б.** композитних кінцевих точок

Примітки: Гіпоглікемія визначалась як документований випадок з клінічною маніфестацією (глюкоза плазми крові < 54 мг/дл [< 3 ммоль/л]). *P < 0,01 за критерієм Кохрана-Мантеля-Хенселя для зваженої різниці між лікувальними групами у всіх категоріях (рандомізаційна страта НbA1c [< 8,0 %, ≥ 8,0 % (< 64, ≥ 64 ммоль/моль)] і використання метформіну). CI – довірчий інтервал. НbA1c – глікозильований гемоглобін. iGlarLixi – комбінація з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін 100 Од/мл та ліксисенатиду.

помогою БІ + GLP-1RA, що відбилися в зміні НbA1c на 0,53% і маси тіла на 1,9 кг, в порівнянні з базальним інсуліном. Тобто, передбачається, що БІ + GLP-1RA може виявитися ефективною альтернативою базальному інсуліну, що титрується [9]. Комбінація БІ + GLP-1RA також порівнювалася з ББ режимом інсулінотерапії. Наприклад, проводилося дослідження в порівнянні «head-to-head» GLP-1RA ексенатиду з болусним інсуліном, що приймався 2 або 3 р/д, які додавалися в схему лікування до титруемого прандіального інсуліну у пацієнтів з недостатньою ефективністю базального інсуліну (дослідження 4В). Ексенатид продемонстрував нонінферіорність до інсуліну лізпро в зниженні НbA1c, тоді як маса тіла знижувалася на ексенатиді, але підвищувалася на інсуліні лізпро, і прийом ексенатиду був асоційований з меншою частотою нічних випадків гіпоглікемії [10]. Подібно даним дослідження GetGoal Duo-2, що включено в наш аналіз, дослідження 4В передбачає, що при неефективності базального інсуліну при ЦД 2 типу додавання прандіального GLP-1RA буде настільки ж ефективним, як і прандіальний інсулін, в аспекті зниження НbA1c, але ще і додатковою вигодою від зниження маси тіла і ризику гіпоглікемії [11]. І, навпаки, мало інформації з досліджень типу «head-to-head», порівнює комбінацію БІ + GLP-1RA з фіксованим співвідношенням і ББ або «базал-плюс» режимами.

Результати іншого метааналізу по відмінності між лікувальними групами БІ + GLP-1RA (з «вільним» або фіксованим співвідношенням) і ББ або «базал-плюс» режимами щодо зміни НbA1c і маси тіла можна були зіставити з отриманими в даному PSM аналізі (НbA1c -0,11 проти -0,28 %; маса тіла -4,1 проти -1,32 кг) [12].

Зниження відносного ризику гіпоглікемії на 32 % підтверджує переваги комбінованої терапії, так само

як і різниця в частоті випадків гіпоглікемії на пацієнто-рік в нашому PSM аналізі (відношення ризиків склало 2,85 для ББ режиму проти iGlarLixi) [12]. Результати даного *post hoc* PSM аналізу щодо динаміки показників HbA1c і маси тіла також відповідають даним, отриманим в рандомізованому порівнянні «head-to-head» комбінації деглудек/ліраглутид з фіксованим співвідношенням і базально-болусного режиму (дослідження DUAL VII) [13]. В даному дослідженні показані достовірні переваги використання для глікемічного контролю комбінації препаратів з фіксованим співвідношенням в порівнянні з ББ інсуліном, при цьому достовірно сильніше знижувалися показники HbA1c в порівнянні з вихідним рівнем і достовірно більша частка пацієнтів, що досягли мети по HbA1c < 7 %, при лікуванні iGlarLixi в порівнянні з ББ інсулінотерапією. І навпаки, в дослідженні DUAL VII підтверджено нонінферіорність IDegLira щодо глікемічних ефектів у порівнянні з ББ терапією. В обох групах приблизно однакова кількість пацієнтів досягла глікемічних цілей. І хоча були відмінності в результатах досліджень, популяції можна було порівняти за тривалістю анамнезу ЦД 2 типу (12,5-12,6 років в даному дослідженні проти 13,2-13,3 років в DUAL VII), вихідним ІМТ (30,9 кг/м² в даному дослідженні проти 31,7 кг/м² в DUAL VII) і за вихідним показником HbA1c (7,9 % в даному дослідженні проти 8,2 % в DUAL VII). Можливо, що різниця між дослідженнями щодо загальної дози інсуліну та/або відсотком доз інсуліну у вигляді болусу могла вплинути на досягнення глікемічного контролю в ББ групі. Необхідно відзначити, що ці та інші методологічні відмінності роблять важким порівняння результатів даного *post hoc* аналізу і рандомізованого дослідження DUAL VII.

Комбінований вихід досягнення глікемічних цілей, уникаючи підвищення маси тіла і гіпоглікемії, використаний в попередньому дослідженні [14], надав одине клінічно достовірне вимірювання, більш повноцінне, ніж індивідуальні оцінки.

Як раніше повідомлялося в дослідженні GetGoal Duo-2, пацієнти, що отримували

ліксисенатид (плюс інсулін гларгін), в два рази частіше досягали комбінованого результату – HbA1c < 7 % (< 53 ммоль/моль) без підвищення маси тіла і документованих випадків гіпоглікемії в порівнянні з пацієнтами, які отримували ББ терапію [6]. При комбінації ліксисенатиду з інсуліном гларгін на 13,0 % пацієнтів більше досягали композитної кінцевої точки порівняно з ББ режимом один раз на добу і на 11,4 % більше, ніж при ББ режимі три рази на добу. Отримана різниця за композитною кінцевою точкою між двома варіантами лікування склала 14,8 %, при цьому лікування комбінацією з фіксованим співвідношенням було більш зручним, дозволяло знизити ін'єкційне навантаження, і титрувати потрібно було дозу тільки одного препарату [6]. Композитна кінцева точка виявилася найкращим методом оцінки, враховуючи численні ефекти ліксисенатиду, які проявляються шляхом впливу на уповільнене спорожнення шлунка і згладжування пікових викидів глюкози після прийому їжі на додаток до інсуліно-залежних ефектів, а також мінімізації можливого підвищення маси тіла та появи гіпоглікемії, що можна побачити при інсулінотерапії [15, 16].

Хоча ще необхідно вивчати прихильність пацієнтів лікуванню і виживання при терапії iGlarLixi в повсякденній практиці, дані попереднього дослідження показали хорошу прихильність до лікування комбінацією препаратів з фіксованим співвідношенням доз у порівнянні з препаратами з вільно змінним дозуванням у пацієнтів з ЦД 2 типу, які починають комбіновану терапію [17]. Попереднє PSM *post hoc* дослідження показало, що ранній початок терапії за допомогою iGlarLixi може бути більш ефективним і дасть кращу переносимість в аспекті шлунково-кишкових НЯ, ніж послідовне додавання GLP-1RA до лікування пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу, що почали з базального інсуліну або збільшують його дозування [8], це, можливо, і вилилося у велику прихильність до комбінованого препарату з фіксованим співвідношенням дозувань у порівнянні з покровоковим

підходом до терапії. У цьому дослідженні шлунково-кишкові НЯ частіше зустрічалися при лікуванні iGlarLixi, ніж при ББ режимі (в первинному аналізі нудота зустрічалася в 10,8 % і 2,1 % випадків у відповідній лікувальній групі, а в аналізі чутливості, що не корегований за вихідним дозуванням інсуліну, показники склали 10,4 % і 1,8 %, відповідно). Цей недолік, який супроводжує чудові глікемічні ефекти в групі iGlarLixi, в свою чергу, повинен розцінюватися в контексті підвищення частоти шлунково-кишкових НЯ при прийомі тільки GLP-1RA без комбінації з титруємим інсуліном [18] і можливого подальшого впливу цього фактору на прихильність пацієнтів до лікування. Однак необхідно відзначити, що шлунково-кишкові НЯ при прийомі iGlatLixi були в основному незначної або помірної інтенсивності і не приводили до виключення з PSM популяції; а в дослідженні LixiLan-L шлунково-кишкові НЯ привели до припинення прийому iGlarLixi тільки у 1,1 % всієї популяції дослідження [5].

Потужність цього дослідження доповнюється тим фактом, що дані для аналізу отримані від двох рандомізованих контрольованих досліджень зі схожим дизайном і критеріями включення/виключення, такими як тривалість анамнезу захворювання і неадекватний глікемічний контроль, незважаючи на лікування базальним інсуліном. Методи аналізу PSM показали, що популяції для порівняння є добре співставимими. Використовувалися індивідуальні дані, що дозволило провести аналіз в підгрупах і, таким чином, більш точну оцінку.

Дослідження також мало деякі обмеження: в цьому звіті описується *post hoc* аналіз даних від двох досліджень з різними протоколами, нерандомізованим *head-to-head* підходом до аналізу даних, а результати повинні розцінюватися як гіпотезоутворюючі. PSM аналіз може бути під впливом невимірних спотворюючих факторів. Існує ризик неузгодженості між наслідками в PSM і в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях з порівнянням *head-to-head*. Згідно з аналізами в інших терапев-

тичних ланках, систематичне порівняння результатів, отриманих в рандомізованих контрольованих дослідженнях, з результатами від PSM аналізу обсерваційних даних дає переважно задовільні результати, незважаючи на різні типи досліджень, хоча величина терапевтичного ефекту може варіювати в значній мірі [19, 20]. PSM аналіз навіть у тому випадку, коли використовує дані з рандомізованих досліджень, як в нашому аналізі, не може вважатися заміною оцінки методом «*head-to-head*». Крім того, розглядаючи дослідження, включені в наш аналіз, потрібно відзначити, що тривалість періоду подальшого спостереження відрізнялася на 4 тижні; таким чином, можливо, що порівняння даних на 30 тижні в обох дослідженнях могло б дати більше часу для впливу на показник HbA1c лікуванню за допомогою комбінованого препарату з фіксованим співвідношенням. Однак дані по HbA1c в групі ББ терапії доступні тільки до 26 тижня, тому ми вибрали консервативний підхід і використовували дані по iGlatLixi тільки до 24 тижня, порівнюючи їх з ББ режимом на 26 тижні. Показники ПГПК недоступні для всіх пацієнтів. У ББ групі дані про вихідний рівень ПГПК були у 64 пацієнтів і лише у 46 (23,6 % від загальної кількості ББ групи) були проведені наступні вимірювання, що лімітує вибірку для аналізу по даній кінцевій точці. Як уже згадувалося, в попередньому PSM аналізі GetGoal Duo-2 невелика кількість вихідних вимірювань двогодинної постпрандіальної ПГПК позбавила змоги використовувати ці дані в якості незалежної змінної [8]. Однак зміни рівня ПГПК в порівнянні з вихідним значенням були співставимі з оригінальними дослідженнями: -5,4 ммоль/л для iGlarLixi проти -4,7 ммоль/л в дослідженні LixiLan-L, і -2,0 ммоль/л при ББ терапії в нашому дослідженні проти -1,6 ммоль/л і -1,4 ммоль/л в дослідженні GetGoal Duo-2 [5, 6]. Незважаючи на ці обмеження і відсутність «*head-to-head*» порівняння між iGlarLixi і ББ інсулінотерапією, PSM аналіз може бути корисним, тому що він надає непрямі дані для висновків з використанням індуктивної логіки.

Висновки

В даному post hoc PSM аналізі пацієнти, які приймали iGlarLixi, мали кращі результати, ніж пацієнти на ББ режимі, враховуючи індивідуальні кінцеві точки і композитну оцінку показника HbA1c < 7 % (< 53 ммоль/моль) при відсутності випадків гіпоглікемії і наростання маси тіла. У пацієнтів на базально-інсуліні і з неконтрольованим ЦД 2 типу додавання до терапії iGlarLixi може бути більш ефективним і безпечним, ніж перехід до базально-болусної схеми, тому що пропонує зручність використання і потенційно покращує прихильність до лікування.

Використані скорочення

ББ – базально-болусний.

БІ + GLP-1RA – базальний інсулін + GLP-1RA.

ГКН – глюкоза плазми крові натще.

ІМТ – індекс маси тіла.

НЯ – небажане явище.

ПГПК – постпрандіальна глюкоза плазми крові.

р/д – раз на добу.

ЦД – цукровий діабет.

СІ – довірчий інтервал (confidence interval).

GLP-1RA – агоніст рецептору глюкагоноподібного пептиду типу 1 (glucagon-like peptide 1 receptor agonist).

HbA1c — глікозильований гемоглобін.

LS – маргінальне середнє (least squares mean).

MMRM – модель змішаних ефектів з повторними вимірами (mixed-effects model with repeated measures).

PSM – непараметричний метод відбору подібного за коефіцієнтом схильності (propensity score matching).

SD – стандартне відхилення (standard deviation).

SE – стандартна помилка (standard error).

Вперше опубліковано: Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis / A.G. Tabak, J. Anderson, P. Aschner et al. // Diab. Ther. – 2020. – Vol. 11, P. 305–318. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7>

Розширена онлайн-версія: перегляд розширеної версії статті – за посиланням <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.10303784>.

Додаткові матеріали – см. онлайн-версію статті з додатковими матеріалами (<http://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7>), що доступна для авторизованих користувачів.

Реєстрація досліджень: ClinTrials.gov: NCT02058160 (дослідження LixiLan-L); NCT01768559 (дослідження GetGoal Duo-2)

Література

- Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target(7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:228–33.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez RG, 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 glucoselowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269–74.
- Dalal MR, Grabner M, Bonine N, Stephenson JJ, DiGenio A, Bieszk N. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;121:17–26.
- Berard L, Bonnemaire M, Mical M, Edelman S. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: results of a quantitative survey. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:301–8.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care.* 2016;39:1972–80.
- Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: the GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care.* 2016;39:1318–28.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:155–7.
- Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J, et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2821–9.
- Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabe-

- tes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2309–13.
10. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:2763–73.
 11. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab.* 2015;41:6S16–6S20.
 12. 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2017;40:614–24.
 13. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41: 1009–16.
 14. Dungan KM, Raz I, Skrivaneck Z, Sealls W, Fahrback JL. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin $\leq 7.0\%$, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:49–55.
 15. Yabe D, Ambos A, Cariou B, et al. Efficacy of lixisenatide in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of patients with diverse beta-cell function in the GetGoal-M and GetGoal-S trials. *J Diabetes Complications.* 2016;30:1385–92.
 16. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728–42.
 17. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1157–68.
 18. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care.* 2016;39:2026–35.
 19. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Callahan S, Paulus JK, Campagna AC, Dargin JM. Can we trust observational studies using propensity scores in the critical care literature? A systematic comparison with randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2015;43: 1870–9.
 20. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2012;33:1893–901.

Диабетические микроангиопатии пародонта: их роль в развитии генерализованного пародонтита

Ю. Б. Ризнык, С. С. Ризнык

Резюме

Специфическим патоморфологическим проявлением сахарного диабета являются диабетические ангиопатии. Поражение сосудов пародонта является, по-видимому, одной из причин диабетических пародонтопатий. Для обоснования этого утверждения необходимо провести соответствующее морфологическое обоснование.

Цель исследования. Раскрыть особенности ультраструктурных нарушений сосудов микроциркуляторного русла десны больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы. Исследовали ультраструктуру десен 19 больных сахарным диабетом и 5 практически здоровых лиц с клинически интактным пародонтом (контрольная группа). У 4-х больных сахарным диабетом ткани пародонта были клинически интактными, у 6 больных легкой формой сахарного диабета диагностировали начальную и I степень генерализованного пародонтита, у 5 больных сахарным диабетом средней тяжести и генерализованным пародонтитом II степени, у 4-х больных тяжелой формой сахарного диабета и генерализованным пародонтитом II-III степени. Забор биопсированного материала проводили во время удаления зубов по ортопедическим или ортодонтическим показаниям. Биоптаты десен фиксировали в 2 % растворе четырехоксида осмия в 0,1 М кокадилатном буфере, заливали в смесь эпон-аралдит. Ультратонкие срезы проводили на ультрамикротоме (УМТП-3М), исследование и фотографирование – на электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Результаты. Проведенные электронно-микроскопические исследования капилляров десневой ткани больных сахарным диабетом показали значительные и полиморфные изменения. Они проявлялись в нарушениях ультраструктуры базальной мембраны, эндотелиоцитов и реологических изменениях. Для базальной мембраны характерным было ее утолщение, слоистость и расщепление на несколько листков с электронно-пустыми зонами на месте разрушенных перицитов. Ультраструктура эндотелиоцитов была гетерогенной – от незначительных нарушений до полной деструкции клетки. Часто наблюдалась гиперплазия эндотелиальных клеток, деструкция органелл, гомогенизация цитоплазматического матрикса. Реологические нарушения проявлялись в деструкции люминальной мембраны эндотелия и адгезии к ней форменных элементов крови.

Выводы. Представленные данные подтверждают значение нарушений микроциркуляции пародонта и их роль в развитии диабетической пародонтопатии. Они проявляются в изменении базального слоя, эндотелиоцитов кровеносных капилляров, а также нарушениях реологических свойств крови. Это является причиной нарушений трофики пародонтальных тканей и развития в них воспалительных и дистрофических процессов.

Ключевые слова: пародонт, сахарный диабет, ультраструктура капилляров, микроциркуляция

Актуальность. Одним из ранних, частых и прогностически неблагоприятных про-

явлением сахарного диабета (СД) являются диабетические ангиопатии, которые развиваются вследствие длительной относительной или абсолютной недостаточности в организме инсулина [1, 2, 3, 4, 5]. Метаболические нарушения обмена веществ и генерализованный характер изменений кровеносных сосудов являются основной причиной развития осложнений СД

Ю. Б. Ризнык

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов

С. С. Ризнык

Львовский медицинский институт, г. Львов

и сопутствующих заболеваний. К таким проявлениям относятся и заболевания пародонта [6, 7, 8, 9].

Известно, что в развитии заболеваний пародонта важная роль отводится нарушениям гемодинамики и транскапиллярного обмена. В связи с этим представляет значительный интерес изучение особенностей микроциркуляции в тканях пародонта у больных СД. По мнению ряда исследователей, патология пародонта на фоне этого заболевания, является локальным проявлением диабетической микроангиопатии [3, 6, 10]. Диабетическая микроангиопатия – это генерализованное нарушение кровеносных сосудов микроциркуляторного русла при СД, в основе которого лежат изменения базальной мембраны с сопутствующей реакцией эндотелия и перителлия сосудов и в конечном итоге завершается склерозом и гиалинозом сосудистой стенки [8, 9]. С этой точки зрения представляется целесообразным исследование патологических изменений сосудов пародонта у лиц страдающих СД. Выяснение этих вопросов поможет раскрыть сущность и механизмы происходящих в пародонтальных тканях патологических сдвигов и определить пути их нормализации.

Цель настоящего исследования – выявить особенности ультраструктурных нарушений сосудов микроциркуляторного русла десны у больных генерализованным пародонтитом (ГП) на фоне СД.

Материал и методы исследования

Ультраструктурные исследования биоптатов десен проводили у 19 больных СД и 5 практически здоровых лиц с клинически интактным пародонтом (группа сравнения). Возраст обследованных 18-50 лет, а длительность СД – от нескольких месяцев до 15 лет.

Изучение ультраструктурных нарушений сосудов микроциркуляторного русла десен проводили в 4-х группах больных СД: 1 группа – 4 больных СД с клинически интактным пародонтом, 2 группа – 6 больных легкой степенью СД, у которых диагностировали начальную и I степень ГП, 3 группа – 5 больных СД средней тяжести, у которых

диагностировали II степень ГП и 4 группу составили 4 больных тяжелой степенью СД и ГП II-III степенью тяжести. Среди обследованных было 11 мужчин и 8 женщин. Забор биопсийного материала проводили под проводниковой анестезией во время удаления зубов по ортопедическим и ортодонтическим показаниям по согласию пациентов.

Биоптаты десен фиксировали в 2 % растворе четырехоксида осмия в 0,1 М кокадилатном буфере, заливали в смесь эпон-аралдит. Ультратонкие срезы проводили на ультрамикротоме (УМТП-3М), исследование и фотографирование – на электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Результаты исследования

При исследовании ультраструктуры кровеносных капилляров десны у больных СД с клинически интактным пародонтом выявлены адаптивные и патологические изменения эндотелиальных клеток. К элементам компенсаторно-приспособительного характера следует отнести расширение просвета некоторых капилляров, а также изменения органелл эндотелиальных клеток: набуха-

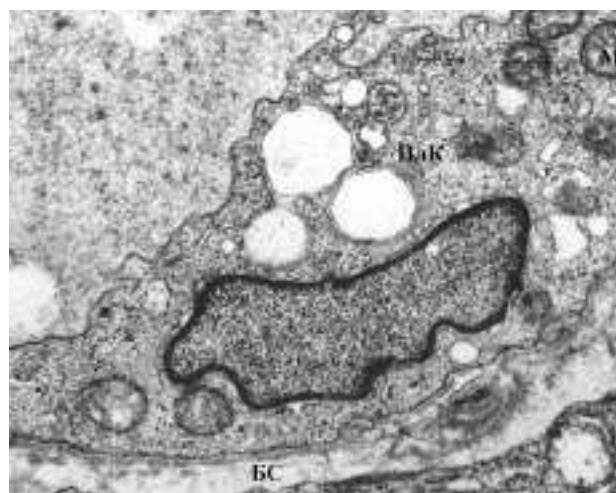


Рис. 1. Ультраструктура кровеносного капилляра десны больного сахарным диабетом тяжелой степени в стадии компенсации, с клинически интактным пародонтом

Примечания: Набухание и вакуолизация митохондрий (М), расширение цистерн пластинчатого комплекса (Пл.К), утолщение ядерной мембраны, базальный слой (БС) разрыхлен. Увел. х36000.

ние отдельных митохондрий, увеличение ядерной поверхности за счет образования разной глубины инвагинаций, умеренное усиление микропиноцитоза (рис. 1).

Наряду с компенсаторными изменениями выявлены патологические нарушения эндотелиоцитов кровеносных капилляров, которые заключаются в набухании эндотелиальных клеток, деструкции отдельных митохондрий. Базальная мембрана капилляров очагово или циркулярно утолщена (рис. 2).

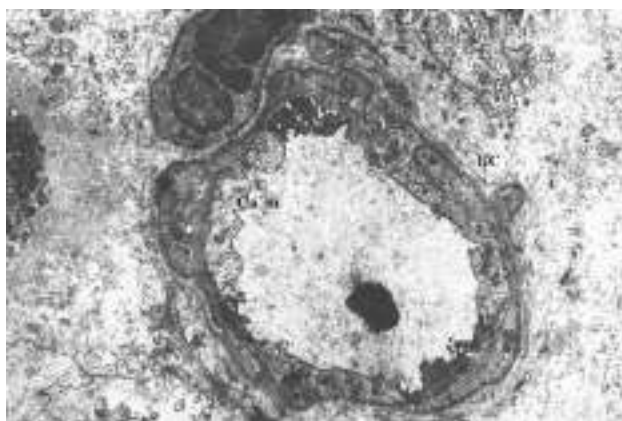


Рис. 2. Ультраструктура кровеносного капилляра десны больного сахарным диабетом тяжелой степени в стадии компенсации с клинически интактным пародонтом

Примечания: Гетерогенность эндотелиальной выстилки с преимуществом «светлых» эндотелиоцитов (Св.Эн.). Базальный слой (БК) разрыхлен. Увел. x10000.

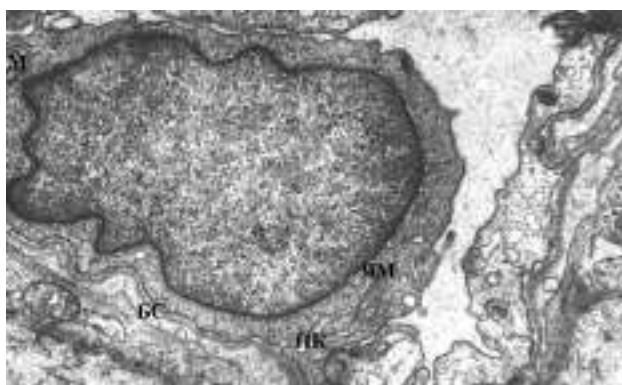


Рис. 3. Ультраструктура кровеносного капилляра больного сахарным диабетом легкой степени в стадии компенсации, генерализованный пародонтит I степени

Примечания: Митохондрии (М) вакуолизированы, набухшие, расширение цистерн пластинчатого комплекса (ПК), утолщение ядерной мембраны (ЯМ), базальный слой (БК) утолщен. Увел. x 32000.

У больных с легкой степенью СД в стадии компенсации патология пародонта клинически проявлялась, в основном, начальной и I степенью хронического ГП. При этом в микроциркуляторном русле пародонта обнаруживались значительные изменения. Более всего изменялся эндотелий кровеносных капилляров и базальная мембрана. Патология эндотелиального слоя характеризовалась гиперплазией эндотелиальных клеток, выраженным пиноцитозом, образованием цитоплазматических выступов и микроворсин, что свидетельствует об активации эндотелиоцитов. Базальная мембрана кровеносных капилляров претерпевала очаговое утолщение, разрыхление которое часто сочеталось с расширением и отеком перикапиллярного пространства (рис. 3).

Патологические изменения в системе гемомикроциркуляции проявлялись в нарушениях всех звеньев, отвечающих за проницаемость и вызывают в пародонте изменения, которые клинически характерны для симптомокомплекса ГП на фоне СД.

У больных СД средней тяжести патология пародонта проявлялась чаще всего II степенью ГП. Нарушения ультраструктуры кровеносных капилляров десны сводились к изменениям ультраструктуры всех слоев стенки капилляра: эндотелия, субэндотелиальной зоны, базальной мембраны, а также реологическим сдвигам. При ГП на фоне СД особенно резко изменялся базальный слой. Весьма характерным было его утолщение (почти в 60 % кровеносных капилляров), слоистость и расщепление на несколько листов с электроннопустыми зонами на месте разрушенных перицитов (рис. 4).

Это явление весьма характерно для СД. Перициты, как известно, гибнут под влиянием глюкотоксичности [8], или вследствие цитолитического действия противперититарных антител, обнаруженных у пациентов СД 2 типа [9]. Потеря перицитов или их дисфункция сопутствуют пролиферации эндотелия и новообразованию капилляров. Ультраструктура эндотелиоцитов гетерогенна – от незначительных нарушений до полной деструкции клеток. Эндотелиальные



Рис. 4. Ультраструктура кровеносного капіляра больного сахарным диабетом средней степени тяжести, генерализованный пародонтит II степени

Примечания: Расширение и отек перикапиллярного пространства (ПП). Базальный слой очагово утолщен (БС). Увел. x15000.

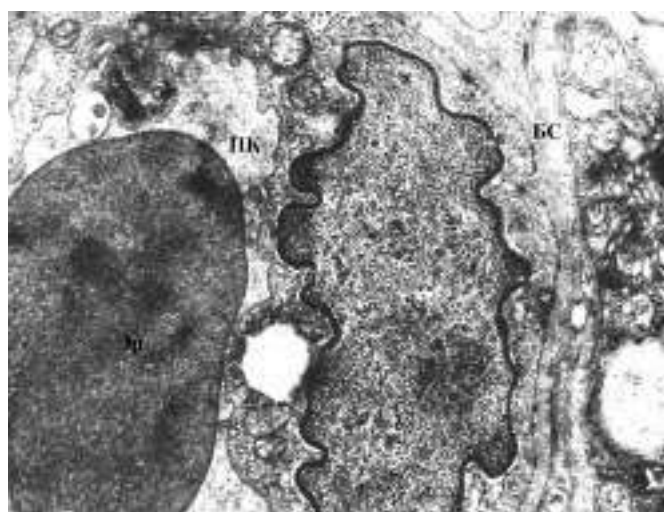


Рис. 5. Ультраструктура кровеносного капіляра больного сахарным диабетом средней тяжести в стадии компенсации, генерализованный пародонтит II степени

Примечания: В просвете кровеносного капіляра (ПК) – эритроцит (Эр) и нити фибрина. Базальный слой (БС) утолщен. Увел. x32000.

клетки в пределах одного капіляра отчетливо различаются по плотности на «светлые» и «темные». В первых – увеличение объема и просветление матрикса цитоплазмы, набухание митохондрий, вакуолизация цистерн цитоплазматической сети, дисконкомплексация полирибосом, набухание ядер с краевым расположением хроматина, выраженное снижение пиноцитозной активности плазматических мембран. На люминальных

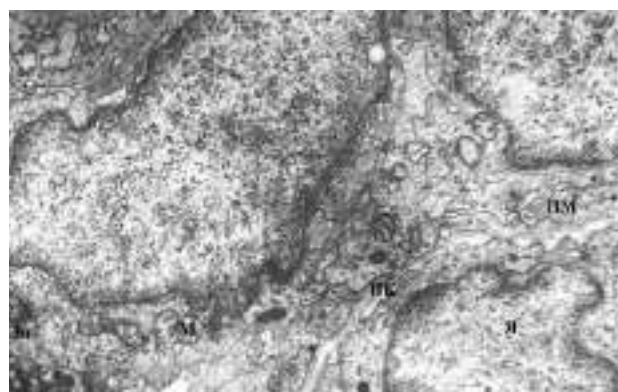


Рис. 6. Ультраструктура кровеносного капіляра больного сахарным диабетом тяжелой степени в стадии компенсации, генерализованный пародонтит II степени

Примечания: Просвет кровеносного капіляра (ПК) сужен за счет набухания эндотелиальных клеток (Эн) с многочисленными микроворсинками и цитоплазматическими выступами плазматической мембраны (ПМ). Фрагментация крист и вакуолизация матрикса митохондрий (М) Увел. x32000.

поверхностях таких клеток – микроворсинки и цитоплазматические выступы, сужающие просвет капіляров.

Клетки погибали путем разрыва плазматических мембран. Наряду с изменениями эндотелиальной выстилки, ее энергетического и пластинчатого комплекса отмечались нарушения и со стороны реологических свойств крови: агрегация форменных элементов крови, обтурация сладжами кровеносных капіляров, внутрикапиллярный гемолиз эритроцитов, диффузное отложение фибрина (рис. 5).

У больных тяжелой степенью СД с продолжительностью заболевания более 8-10 лет наблюдается чаще всего ГП II-III степени. При этом микроциркуляторное русло десен претерпевает наибольшие изменения в сравнении с вышепредставленными формами СД и они сводятся к изменениям ультраструктуры базального слоя, эндотелиоцитов и реологическим сдвигам. Большинство капіляров было суженным набухшим эндотелием до такой степени, что гемодинамика по ним была невозможной (рис. 6).

Во всех случаях наблюдается утолщение, просветление, слоистость базального слоя и расщепление его на несколько

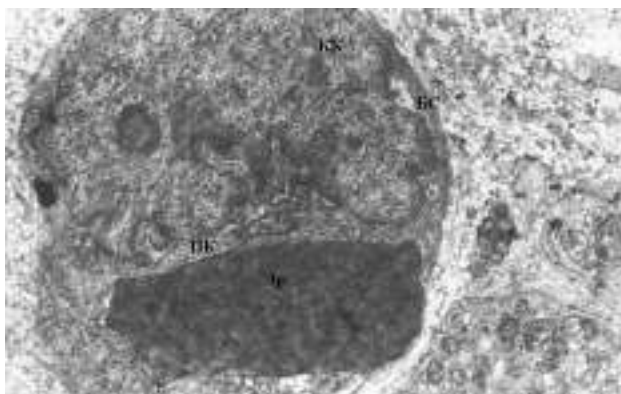


Рис. 7. Ультраструктура кровеносного капилляра больного сахарным диабетом тяжелой степени в стадии компенсации и генерализованным пародонтитом III степени

Примечания: Кровеносный капилляр (КК) с резко набухшими эндотелиоцитами. В просвете капилляра (ПК) гемолизированный эритроцит (Эр). Базальный слой (БС) утолщен. Увел.х15000.

анастомозирующих полос. По периферии базальный слой без четких границ переходил в материал, похожий к плазме крови. Некробиотические изменения в гистионе всегда сочетались с интерстициальным отеком и воспалительной реакцией. В этой группе больных наблюдали гипертрофированные эндотелиальные клетки, плотность цитоплазматического матрикса и большое

количество органелл. В просвете большинства капилляров обнаруживались сладжированные и гемолизированные эритроциты, а в просвете венул – тромбоцитарно фибриновые обтурационные микротромбы (рис. 7).

Патогномоническим для диабетической микроангиопатии является также уменьшение количества перicytтов, которые способны регулировать тонус сосудов и толщину базальной мембраны. Нарушение их функции способствует расширению капилляров, гемостазу и изменению проницаемости сосудистых мембран.

Выводы

Представленные данные подтверждают значение нарушения микрогемодинамики пародонта в развитии диабетической пародонтитии. Они проявляются в значительном изменении базального слоя, эндотелиоцитов кровеносных капилляров, изменениях реологических свойств крови. Ультраструктурные изменения кровеносных капилляров с внутрисосудистым свертыванием и выпадением фибрина являются теоретическим обоснованием необходимости назначения с профилактической и лечебной целью таким больным антикоагулянтов и коррекции метаболических сдвигов организма.

Литература

1. Volozhin A.I. Patogeneticheskie mehanizmy porazhenija parodonta pri saharanom diabete. Stomatologija novogo tysjacheletija: Sbornik tezisov. – Moskva.RU: Aviaizdat, 2002, p.130-2. [In Russian]
2. Efimov A, Zueva N, Skorobonskaja N. Diagnostika, lechenie i profilaktika saharного diabeta i diabeticheskikh angiopatij (ch.2). Liky. 2004; 9(86): 30-3.
3. Zerbino DD, Riznyk SS. Ultrastruktura hemomikrotsyrkulatornogo rusla parodonta u khvorykh tsukrovym diabedom. Klinichna endokrynolohiia ta endokryнна khirurgiia. 2004; 1(6): 57-8. [In Ukrainian]
4. Man'kovsk'ij B.N. Saharnyj diabet: neotvratimaja li jepidemija. Lekar'. 2007; 5-6:27-30. [In Russian]
5. Pleshanov E.V. Strukturno-funktsionalnyi stan membran klityn pry diabetychnij mikroanhiopatij. Praktychna medytsyna 2008; 14(3): 128-33. [In Ukrainian]
6. Kovalov YeV, Nazarenko ZIu Ultrastrukturni zminy sudyn mikrotsyrkulatornogo rusla tkanyн parodonta u khvorykh na khronichnyi heneralizovanyi parodontyt na tli tsukrovoho diabetu. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh 2006; 6: 11-4. [In Ukrainian]
7. International Diabetes Federation DIABETES ATLAS, 9th edition 2019 [WWW internet]. URL <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
8. Beltramo E, Pomerо F, Allione A, Ponte E (2002) Perocyte adhesion is impaired on extracellular matrix produced by endothelial cells in high hexose concentrations. Diabetologia 45(3), 416-9.
9. Nayak RC, Agardh CD, Kwok GK, Farthing-Nayak RJ (2003) Circulating antipericyte autoantibodies are present in Type 2 diabetic patients and associated with nonproliferation retinopathy. Diabetologia, 46(4): 511-3.
10. Khoruzha Rlu., Komarevska OV. Vyvchennia stanu parodontalnoho kompleksu ta inshykh orhaniv rotovoi porozhnyy u khvorykh na tsukrovij diabet. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh. 2003; 3: 26-8. [In Ukrainian]

Эпидемии в искусстве



Вирусы, бактерии, микробы, болезни, эпидемии и пандемии... Какое бы то ни было, что может привлекать художников в этих малосимпатичных нечеловеческих агентах и последствиях их бурной жизнедеятельности? Однако история искусства дает нам немало примеров того, как эпидемии и их возбудители, не говоря уже о самой Смерти, вдохновляли художников, которые использовали душераздирающие сюжеты или пугали предостерегающими плакатами (например, агитируя мыть руки перед едой, ходить в баню и не пить сырой воды). Представляем галерею из душераздирающих картин и их впечатляющих историй, навеянных эпидемиями.



Питер Брейгель Старший. Триумф Смерти. Около 1562. Дерево, масло. Фрагмент. Прадо, Мадрид

В апокалиптическом видении Смерть во главе своей армии расправляется с человечеством всеми возможными способами. Избежать гибели не удастся никому – ни простому люду, который, как скот, загоняют в подобие гроба, ни монарху, надежно закованному в латы. Не спасают ни любовь, ни вера, ни тем более оружие. Полотно было написано в период испанского владычества в Нидерландах, отмеченного особой жестокостью инквизиции, и считается, что так Брейгель откликнулся на происходившие вокруг ужасы.

Гро снискал себе этой картиной триумфальный успех на Салоне в Париже в 1804 году – тогда, когда Наполеон был провозглашен императором. Примечательным было то, что художник, в противовес всем традициям исторической живописи, обратился к событиям современности: сама история, представленная в картине, произошла в марте 1799 года во время



Жан-Антуан Гро. Наполеон Бонапарт посещает чумной барак в Яффе. 1804. Холст, масло. Лувр, Париж

Египетской военной кампании. Захватив Каир, Наполеон начал поход на Сирию и взял штурмом Газу и Яффу – последняя была крупнейшим портом на морском пути в Иерусалим. Но победа в Яффе обернулась кошмаром. Во-первых, было непонятно, как поступить с четырьмя тысячами пленных: их невозможно было кормить и содержать, и нельзя было отпустить, и Бонапарт отдал приказ об их уничтожении. Пленников расстреляли или обезглавили, оставив тела непогребенными (можно представить себе эпидемиологические последствия). Во-вторых, французскую армию преследовала чума, распространению которой, в частности, способствовали горы трупов.



William Heath. Суп с монстрами. Вода Темзы. 1828. Гравюра. Британский музей, Лондон

Поэтому было непонятно также, что делать при отступлении (а Наполеону вскоре пришлось отступить) с огромным количеством больных и заразных французских солдат, часть из которых была размещена в чумном бараке в Яффе. В армии нарастали недовольство и страх, и тогда Бонапарт лично отправился в барак, чтобы поднять моральный дух войск и поддержать пущенный им же самим слух, что это никакая не чума, а неопасная лихорадка. Он демонстративно снял перчатку, прикоснулся к обнаженному больному как раз в том месте, где гноился воспаленный лимфоузел-бубон, и сказал солдату и окружающим: «Вот видите – ничего страшного!». Сам Наполеон не заразился, но эвакуировать чумных солдат не было никакой возможности, и он приказал под видом лекарства дать им яд.

В начале XIX века вода лондонцам поступала из Темзы, куда сливались нечистоты, поэтому фантазии автора гравюры о причудливой фауне местного водопровода не лишены оснований. Полное название карикатуры гласит: «Суп с монстрами, обычно называемый водой Темзы, является точным представлением подаренной нам бесценной



CHOLERA TRAMPLES THE VICTORS & THE VANQUISHED BOTH.

Роберт Сеймур. Холера попирает и победителей, и побежденных. 1831. Литография. Национальная медицинская библиотека США, Бетесда

субстанции». В верхней части изображения указан конкретный адресат этого колкого сообщения: «Микрокосм. Посвящается лондонским компаниям по водоснабжению, породившим всех страшных и жутких существ, гидр, горгон и ужасных химер». Несмотря на такую острую критику, от проблемы отмахивались до сильного обмеления Темзы в 1858 году и последовавшего за ним Великого зловония. После этого было решено построить новую канализацию, заработавшую спустя несколько лет и отчасти решившую проблему с загрязнением реки.

В этой литографии Сеймур запечатлел одно из сражений Польского восстания 1830-1831 годов, совпавшего с разгулом холеры, которая здесь в образе жуткого костлявого существа без разбора топчет русских и польских солдат. Надо полагать, что самому художнику не удалось сохранить отстраненный философский взгляд на события: в 1831 году эпидемия, прошагав из Бенгалии через Россию и часть Европы, добралась до его родной Англии. Как справляться с напастью, никто не знал. Полагая, что все дело в «миазмах» (зловонии), испуганные англичане усердно проветривали помещения, на всякий случай отказывались от жирной пищи и натирались уксусом, не догадываясь обратить внимание на воду, где обитал холерный вибрион. Примечательно, что и на литографии Сеймура смерть наступает с воздуха, а не появляется из воды. Спустя примерно двадцать лет, во время следующей холерной атаки, о причинах заражения догадался доктор Джон Сноу, а спустя еще несколько десятилетий его догадкам, наконец, поверили.

Пандемия холеры, зародившаяся в Индии, захватившая Европу, США и Японию и продолжавшаяся около двадцати лет, к 1831 году добралась и до Петербурга. Ее распространению способствовала аномальная жара, стоявшая в городе тем летом. Основной источник холеры – сырая вода с холерным вибрионом, так что зараза распространялась даже в случае строгого карантина. Но в то время в Петербурге главной мерой против эпидемии считались именно карантин и кордоны, что, конечно, вызывало народное недовольство вплоть до массовых холерных бунтов с многочисленными убийствами. Виновниками холеры среди невежественного населения считались доктора (преимущественно иностранцы, главным образом немцы и поляки) и работники санитарных служб, особенно те, кто занимался дезинфекцией воды в колодцах при помощи хлорной извести, – их считали засланными враждебным Западом отравителями и попросту убивали, а вслед за ними и всех, кто хотя бы отдаленно напоминал лекаря, имел при себе склянку с лекарством, одевался по-иностранному и т. п.



Император Николай I своим присутствием усмиряет холерный бунт в Санкт-Петербурге в 1831 году. Литография из французского периодического издания *Album Cosmopolite*. Датирована 1839 годом.

В июне 1831 года в Петербурге был в профилактических целях закрыт рынок на Сенной площади вместе с его знаменитым Обжорным рядом, где продавали снедь для бедняков и маргиналов, – «пирожки с котятами» из трактирных мясных обрезков, подгнившие фрукты, заплесневелый сыр. Все это было невероятно дешевым, и закрытие рынка вызвало бунт, во всем обвинили, конечно же, докторов и отравились громить близлежащую наскоро организованную холерную больницу в Таировом переулке. Врачей и больничных служащих избивали и выбрасывали из окон, всем пациентам «объявили

свободу» и отправили по домам, а тех, кто не мог передвигаться самостоятельно, выволакивали из здания на железных кроватях и перетаскивали к церкви Спаса на Сенной под защиту Всевышнего. К вечеру 22 июня на площадь были стянуты войска, а на следующий день, получив известие о бунте, в Петербург прибыл из Петергофа, где он спасался от жары и холеры, император Николай I. Император отправился в открытой коляске без охраны прямо на Сенную и мановением руки, и вразумляющей речью умирил бунт. С того момента холерные бунты в Петербурге прекратились, а эпидемия в столице сошла на нет осенью 1831 года. Менее чем за полгода в городе умерло от холеры семь тысяч человек.

Арнольда Бёклина часто называют предтечей сразу нескольких направлений в искусстве XX века – от символизма до метафизической живописи. В последние годы жизни Бёклин создал два произведения, в которых часто видят предвестие грядущих бед XX века – картины «Война» (1896) и «Чума» (1898). Бёклин изобразил «черную смерть» несущейся над городом и забирающей жизни людей, обратившись к одному из иконографических сюжетов, укоренившихся в европейском искусстве после первых эпидемий чумы.

Ужас перед чумой породил множество сюжетов, без которых невозможно представить историю искусства, и *Danse macabre* («Пляска смерти») среди них – один из самых популярных. Впервые скелеты заплясали в XIV веке после пандемии чумы, которая в общей сложности унесла жизни половины Европы. Чума поколебала основы средневекового общества и заставила пересмотреть отношение к жизни. Средневековые гравюры, как правило, изображали Смерть уводящей живых в царство мертвых. Это не обязательно был веселый мертвец – Смерть могла принять обличие жнеца, охотника или шулера, забирающего жизни тех, кто не смог ему противостоять. Художник и иллюстратор Роберт Уоррен Харрисон поместил такого посланца смерти в современный ему антураж. Эта работа, где увитая плющом нянюшка-скелет уводит и уносит прочь от родителей младенца и смиренно сложившую руки девочку, связана с пандемией «испанки», во время которой смертоносным гриппом заболело почти 30 % всего населения Земли.

Довелось переболеть «испанкой» и одному из главных певцов жути и мрака в западном искусстве – Эдварду Мунку. Художник перенес болезнь в 1918 году, сделавшись после выздоровления еще



Арнольд Бёклин. Чума. 1898. Холст, темпера. Кунстхалле, Базель



Роберт Уоррен Харрисон. *Danse macabre*. 1918. Гравюра



Эдвард Мунк. Автопортрет во время «испанки». 1919. Холст, масло. Национальный музей, Осло

большим ипохондрик, чем был до этого. Разного рода болезни преследовали Мунка на протяжении всей жизни и не могли не повлиять на мировосприятие художника. Все началось со смерти матери, которая умерла от туберкулеза, едва ему исполнилось пять лет. Вскоре та же болезнь забрала жизнь сестры. Сам он долгие годы страдал от депрессии и параноидальных состояний и боролся с ними при помощи живописи. Тема страха, смерти и болезней регулярно появляется в его творчестве. Как правило, она выражается в мотиве внезапно нахлынувшего отчаяния, которым пронизаны и знаменитый «Крик», и этот автопортрет.

Кит Харинг о вирусах и их распространении знал отнюдь не понаслышке. К началу 1980-х его граффитистские человечки, первоначально населявшие подzemки Нью-Йорка, Мельбурна, Сиднея, Амстердама, Берлина и Парижа, сами, как вирусы, захватили весь мир. И именно в начале 1980-х были описаны вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), и тогда стало понятно, к чему может привести незащищенный секс, в том числе между мужчинами. А Харинг был открытым геем. И хотя Харинг был как раз сторонником защищенного

секса, в 1988 году ему был диагностирован СПИД, а в феврале 1990-го, в 32 года, он умер от его осложнений. Одним из самых страшных обстоятельств, связанных со СПИДом в 1980-е, было то, что информация о нем практически отсутствовала, не соблюдались меры безопасности,



Кит Харинг. Незнание = Страх. Молчание = Смерть. 1989. Литография, офсетная печать. Courtesy Музей американского искусства Уитни

так что носители вируса продолжали заражать других, а вдобавок, если становилось известно об их диагнозе, часто становились «прокаженными», отверженными. В 1989 году, за год до смерти, которую он уже предвидел, Харинг создал несколько посвященных СПИДу работ с названием Silence = Death («Молчание = Смерть»), превратившихся затем в плакаты. На всех присутствуют розовый треугольник (узнаваемая эмблема ЛГБТ-сообщества) и фигурки с характерными жестами «ничего не вижу, ничего не слышу, ничего не говорю».

Работа финского символиста Хуго Симберга «Сад Смерти» существует в нескольких вариантах и техниках от акварели из собрания хельсинского Атенеума до исполненной в 1906 году фрески в Кафедральном соборе Тампере. Смерть и ее олицетворения – веселые скелеты – вообще любимые персонажи Симберга. Симберг не упускал возможности напомнить нам о бренности бытия и смерти как неизбежной его части, но он делал это с тактом психотерапевта: мы все умрем, но наши души цветами и травами взойдут в Саду Смерти, где за ними будут тщательно ухаживать ее верные служители.

Знаменитый британский уличный художник Бэнкси подарил больнице в Саутгемптоне свою новую работу, изображающую играющего мальчика, высоко держащего фигурку медсестры Национальной службы здравоохранения в образе супергероя, тогда как фигурки Бэтмена и Человека-паука лежат рядом в корзине. Черно-белый рисунок под названием Game Changer («Решающий фактор») был создан в качестве благодарности медицинским работникам за их тяжелый труд во время пандемии коронавируса. Художник передал сотрудникам больницы записку: «Надеюсь, рисунок немного оживит это место, хоть он и черно-белый». В настоящее время работа размещена в здании больницы и будет доступна для публики после снятия карантина. Впоследствии работу планируют продать с аукциона, а все вырученные средства пойдут в благотворительные фонды Национальной службы здравоохранения.

Подготовлено редакцией по материалам публикации Е. Алленова и соавт. «Это эпидемия!», опубликованной на сайте <https://artguide.com>

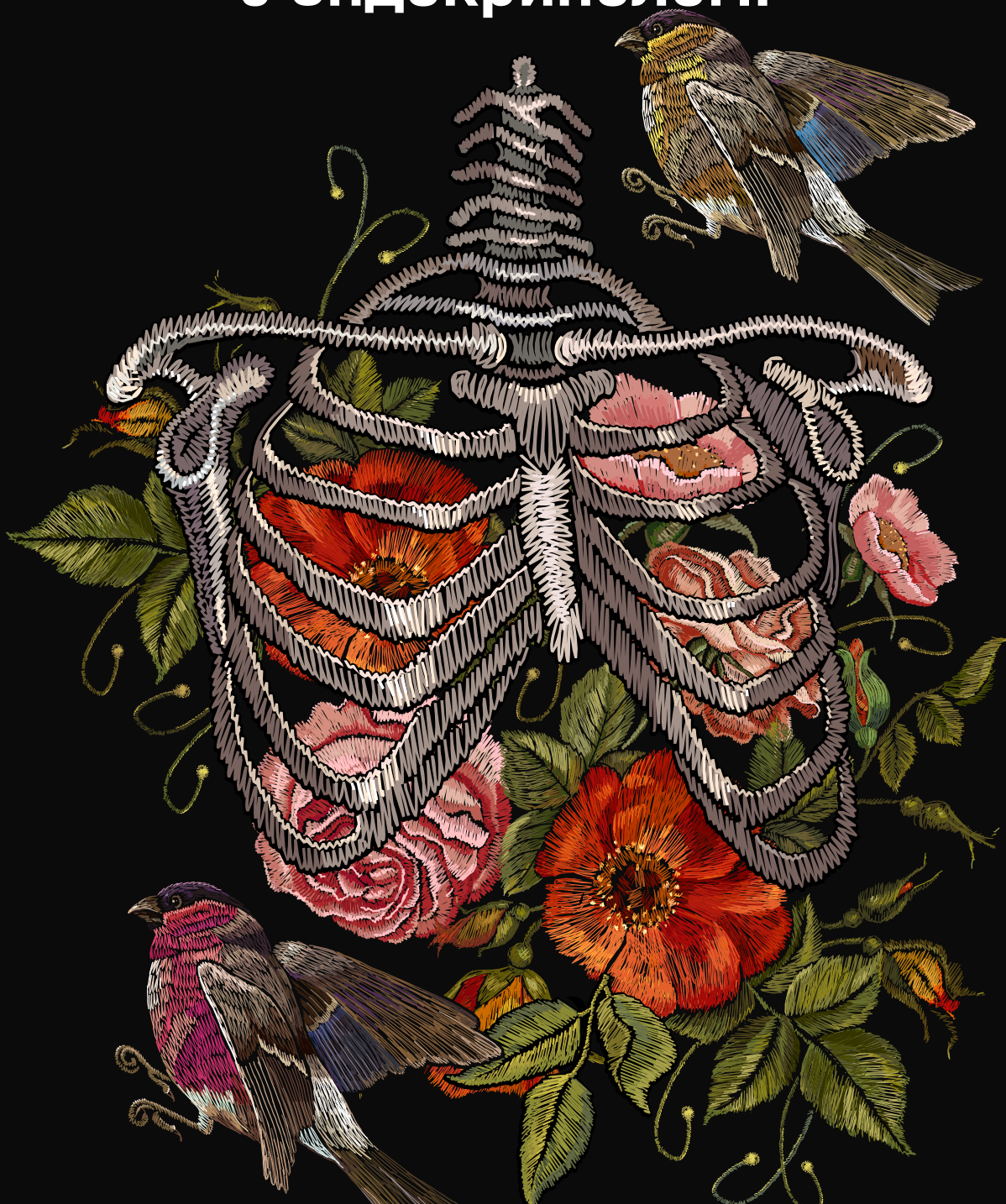


Хуго Симберг. Сад Смерти. 1896. Бумага, акварель, гуашь. Атенеум, Хельсинки



Бэнкси. Решающий фактор. 2020 г.

Нові актуальні дослідження з ендокринології



Редакція журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» підготувала для Вас добірку актуальних досліджень з ендокринології.

Ураження нижніх кінцівок при діабеті

Ураження нижніх кінцівок при цукровому діабеті є причиною інвалідизації населення в усьому світі. Такі результати показали перший глобальний аналіз захворювань, опублікований в журналі *Diabetes Care* в березні цього року.

Дослідники оцінили частотність ускладнень у хворих на діабет в усьому світі в 2016 році, включаючи діабетичну нейропатію, виразки стоп та ампутацій.

За оцінками фахівців, у 2016 році пов'язані з діабетом ураження нижніх кінцівок мали 131 млн осіб (1,8 % всього населення планети). Близько 16,8 млн YLD (2,1 % від загальносвітового показника YLD (years of life disabled)) були обумовлені цією патологією, в тому числі 12,9 млн – тільки нейропатією, 2,5 млн – виразками стоп, 1,5 млн – ампутаціями.

Крім того, показники YLD виросли на 14-31 % з 1990 по 2016 роки. Співвідношення YLD у чоловіків і жінок змінювалося від 0,96 для нейропатії до 1,93 для виразок стопи. Причому 47,8 % всіх YLD довелося на людей у віці 50-69 років. Автори закликають звернути увагу на групи населення, які більшою мірою страждають від цієї патології нижніх кінцівок при діабеті, а також на той факт, що тягар цих ускладнень неухильно зростає.

За матеріалами: Yuqi Zhang, Peter A. Lazzarini, Steven M. McPhail, Jaap J. van Netten, David G. Armstrong, Rosana E. Pacella. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. Diabetes Care 2020 Mar; dc191614. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>

Дулаглутід став першим протидіабетичним препаратом для зниження ризиків у пацієнтів без серцево-судинних захворювань

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило розширення показань для застосування дулаглутіда. Тепер препарат може

застосовуватися в Сполучених Штатах для зниження ризику серйозних небажаних серцево-судинних подій (МАСЕ) у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або декількома факторами ризику.

Згідно з повідомленням компанії-виробника Eli Lilly, дулаглутід, таким чином, став першим, і поки єдиним препаратом для лікування цукрового діабету 2 типу, схваленим для первинної та вторинної профілактики МАСЕ.

Схвалення за новими показаннями було за результатами дослідження REWIND, в якому дулаглутід показав значне зниження ризику МАСЕ (інфаркту міокарда, інсульту або смерті від ССЗ). Учасниками дослідження були головним чином пацієнти без встановлених ССЗ, але з факторами ризику цих захворювань. Найбільш частими виявилися побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, в цілому профіль безпеки відповідав групі, до якої належить препарат.

Вперше дулаглутід був схвалений в США в 2014 році, і відтоді став препаратом з групи агоністів рецепторів ДПП-1, який найчастіше призначається. У вересні минулого року Комітет з лікарських препаратів для медичного застосування (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) рекомендував включити до інструкції препарату інформацію про зниження ризику МАСЕ за результатами дослідження REWIND.

За матеріалами: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicity-dulaglutide-first-and-only-type-2-diabetes-medicine>

FDA схвалило потрібну комбінацію для лікування цукрового діабету 2 типу

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) дозволило до застосування у дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу комбінацію емплагліфозіна, лінагліптіна і метформіну в одній таблетці з уповільненим вивільненням.

Новий препарат Trijardy XR призначений для вживання один раз на день пацієнтами, які вже застосовують фармакотерапію цукрового діабету 2 типу та при цьому не досягають цільового рівня глюкози в крові, йдеться в релізі компанії-виробника Eli Lilly. Відомо, що препарат буде випускатися в чотирьох різних дозуваннях.

Рішення про схвалення було прийнято на підставі результатів двох рандомізованих досліджень, які довели біоеквівалентність нового препарату і окремих компонентів в таблетованих формах з фіксованим дозуванням. Профіль безпеки комбінації також виявився аналогічний окремим компонентам.

Серед побічних ефектів дослідники відзначили інфекції верхніх дихальних шляхів і гастроентерит (найчастіші), лактоацидоз, серцеву недостатність, панкреатит, дегідратацію, кетоацидоз, гіпоглікемію, захворювання нирок. У зв'язку з цим препарат протипоказаний пацієнтам із серйозними захворюваннями нирок, метаболічним ацидозом або діабетичним кетоацидозом.

За матеріалами: <https://investor.lilly.com/node/42521/pdf>

Помилки при проведенні досліджень протидіабетичних препаратів

Результати деяких досліджень інгібіторів ДПП-4 і ІНЗГТГ-2, агоністів ГПП-1 некоректно інтерпретовані, ці препарати можуть виявитися недостатньо безпечними і ефективними для пацієнтів з ССЗ, вважають японські фахівці доктор Руміко Шимазава (Rumiko Shimazawa) і доктор Масаюкі Ікеда (Masayuki Ikeda). Повний текст статті опублікований в Journal of Pharmaceutical Policy and Practice.

Інгібітори діпептидилпептидази-4 (ДПП-4), агоністи рецепторів глюкагоноподобного пептиду-1 (ГПП-1) і інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗГТГ-2) знаходяться на піку по-

пулярності у дослідників протидіабетичних препаратів. Після виявлення їх здатності не тільки знижувати рівень глюкози, але і зменшувати ризики, пов'язані з ССЗ і ХХН, діабетичні асоціації скорегували свої рекомендації. Зокрема, європейські спільноти рекомендовали інгібітори ІНЗГТГ-2 і агоністи ГПП-1 в якості препаратів першої лінії терапії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет і ССЗ або з ризиком ССЗ.

Шимазава та Ікеда виділили 12 досліджень з можливими помилками в методології: EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 (інгібітори ІНЗГТГ-2), CARMELINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS (інгібітори ДПП-4) і LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, EXCEL, ELIXA (агоністи ГПП-1). У кожному дослідженні учасники отримували препарат або плацебо, але дійсно «плацебо контрольованими» їх, на думку авторів, назвати не можна, оскільки дозволялося додатково приймати інші цукрознижувальні засоби. Крім того, початковий рівень HbA1c в групах плацебо був значно вище, що могло збільшити ризик розвитку серцево-судинних подій у цих пацієнтів.

У більшості випробувань їм доводилося приймати значно більше додаткових ліків, щоб підтримувати рівень глюкози в нормі.

Слід серйозно задуматися про ефективність і безпеку нових гіпоглікемічних засобів, вважають Шимазава та Ікеда. Повторний аналіз досліджень і коригування результатів з урахуванням різних рівнів HbA1c у пацієнтів допоможуть точно визначити можливі пов'язані з препаратами ризики. Далі такий підхід необхідно завжди використовувати на практиці, наявні рекомендації FDA по проведенню подібних досліджень потребують перегляду.

За матеріалами: Rumiko Shimazawa, Masayuki Ikeda. Imbalance in glycemic control between the treatment and placebo groups in cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice volume 12, Article number: 30 (2019)

Рекомендації Європейської асоціації ендокринологів з ожиріння

Європейська асоціація ендокринологів (ESE) опублікувала клінічні рекомендації з діагностики ендокринних захворювань у пацієнтів з ожирінням, згідно з якими пропонується їх обов'язкове обстеження на гіпотиреоз. Повний текст рекомендацій представлений в *European Journal of Endocrinology*.

Автори рекомендацій відзначають, що діагностика гіпотиреозу пропонується для всіх пацієнтів, оскільки захворювання часто зустрічається у людей з ожирінням, при цьому скринінг гіперкортицизму, гіпогонадізму, гонадної дисфункції та інших гормональних порушень доцільний тільки при наявності інших проявів цих захворювань. Для цього посібника використаний такий критерій ожиріння, як ІМТ понад 30 кг/м².

Ключові рекомендації:

Слід враховувати, що зниження ваги є важливим фактором для нормалізації гормонального фону, а лікування ендокринного захворювання робить на вагу ефект середньої вираженості.

При оцінці гормональної функції у пацієнтів з ожирінням варто взяти до уваги можливий прийом препаратів і біологічних добавок, які можуть вплинути на результати дослідження, зокрема стероїдів.

Скринінг гіпотиреозу

Функцію щитоподібної залози слід перевіряти у всіх пацієнтів з ожирінням.

Діагностику гіпотиреозу рекомендується починати з визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Якщо рівень ТТГ підвищений, слід визначити вільний тироксин (Т4) і антитіла до тиреопероксидази (анти-ТПО).

Рутинне вимірювання рівня вільного трийодтироніну (Т3) при підвищеному ТТГ не рекомендується.

Рутинне ультразвукове вивчення щитоподібної залози не рекомендується, навіть при зниженій функції.

Скринінг гіперкортицизму

Скринінг гіперкортицизму слід розглядати у пацієнтів, які планують бариатричну операцію.

У пацієнтів з підозрою на гіперкортицизм слід провести біохімічний тест, в першу чергу, малу дексаметазонову пробу. При позитивному результаті рекомендується визначення кортизолу в добовій сечі або в зразку слини, зібраної ввечері.

У пацієнтів з підтвердженим гіперкортицизмом для визначення причини захворювання слід визначити

Еспа-карб®

КАРБИМАЗОЛ

Європейське лікування гіпертиреозу за доступною ціною

www.esparma.com.ua

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстр. № UA/12191/01/01; UA/12191/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Зависимі: Еспарма ГіФВ, Ніаєччина. Виробник: Лікарський ГіФВ, Інновація 82, 40/21 Гіталь, Ніаєччина. Фармацевтична група: Антипиретики засоби. Сировинна позиція: Карбімазолу. Показання для застосування: Порушення функції щитоподібної залози, які пов'язані з гіперпродукцією 4 гормону (гіпертиреоз). Підготовка до хірургічної та симптоматичної терапії до і після лікування радіоактивним йодом. Протипалізація: Підвищення індивідуальної чутливості до карбімазолу або до інших компонентів препарату. Також, має локальну порушення з боку систем органів, також лічимава нервовість. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

рівень АКТГ і застосовувати методи візуальної діагностики.

Скринінг гіпогонадизму (у чоловіків)

У чоловіків з ожирінням і клінічними проявами гіпогонадизму пропонується визначення загального і вільного тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ).

Увага пацієнтів з гіпогонадизмом слід звернути на важливість зниження ваги для лікування даної патології.

Замісну терапію тестостероном можна розглядати лише в деяких випадках у пацієнтів, прояви гіпогонадизму у яких не зникають, незважаючи на зниження ваги. При цьому необхідно взяти до уваги протипоказання даного варіанту лікування. Замісна терапія тестостероном не рекомендується як першочерговий захід для підвищення фертильності.

Скринінг гонадної дисфункції (у жінок)

Пропонується оцінювати вироблення статевих гормонів у жінок з нерегулярними менструаціями і хронічною ановуляцією, в першу чергу – ФСГ, ЛГ, естрадіолу і тестостерону.

При наявності клінічних ознак синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) буде потрібно перевірити рівень вироблення андрогенів. Для цього пропонується загальний і вільний тестостерон, андростендіон і ГСПГ.

За матеріалами: R Pasquali, F Casanueva, M Haluzik, L van Hulsteijn, S Ledoux, M P Monteiro, J Salvador, F Santini, H Toplak, O M Dekkers. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. European Journal of Endocrinology (2020) 182,G1-G32.

Еутирокс®

Левотироксин натрію

Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

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

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

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

Клінічне дослідження

Nima Baziar, Ensieh Nasli-Esfahani, Kurosh Djafarian, Mostafa Qorbani, Mehdi Hedayati, Mahshid Abd Mishani, Zeinab Faghfoori, Najva Ahmaripour, Saeed Hosseini

Позитивні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти на масу Лп-ФЛА2 та її розподіл у ліпопротеїнах високої щільності та апоВ-ліпопротеїнах у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження

Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (Лп-ФЛА2) – це новий біомаркер, специфічний щодо судинного запалення, який переноситься ліпопротеїнами в кров; він відіграє дуже помітну роль у патогенезі атеросклерозу. У літературі наявні відомості про те, що в осіб з цукровим діабетом, відзначається підвищення рівня Лп-ФЛА2 та порушення її розподілу у ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнах, які не є ЛПВЩ (не-ЛПВЩ), що пов'язано із збільшенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Це дослідження мало на меті вивчити вплив альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК), як антиоксиданту з потенційними кардіопротекторними властивостями, на масу Лп-ФЛА2 та її розподіл у пацієнтів з діабетом. У цьому подвійно сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні взяли участь 70 пацієнтів з цукровим діабетом, яких випадковим чином розподіляли у групу прийому АЛК (перорально 1200 мг на добу) та групу плацебо. Перед початком дослідження та через 8 тижнів після втручання учасникам вимірювали сироваткові рівні загальної маси Лп-ФЛА2, Лп-ФЛА2 у ЛПВЩ, оксигенованих ліпопротеїнів низької щільності (окс-ЛПНЩ), аполіпопротеїну А1 (apo А1), визначали ліпідні профілі, глюкозу крові натщесерце (ГКН) та рівень інсуліну; крім того, розраховували аполіпопротеїн В-асоційовану

(apoВ-) Лп-ФЛА2 та гомеостатичну модель оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-IR). АЛК викликала значуще зниження рівнів окс-ЛПНЩ, загальної маси Лп-ФЛА2, apoВ-асоційованої Лп-ФЛА2 та відсоток apoВ-асоційованої Лп-ФЛА2, а також тригліцеридів, і, у той же час, збільшувала відсоток Лп-ФЛА2 у ЛПНЩ порівняно з групою плацебо. Виявлена позитивна кореляція між зниженням рівнів окс-ЛПНЩ та загальною масою Лп-ФЛА2 у групі прийому АЛК.

Підсумовуючи, слід зазначити, що АЛК може зменшувати ризик ССЗ за рахунок зменшення рівнів окс-ЛПНЩ та маси Лп-ФЛА2 та покращення розподілу Лп-ФЛА2 серед ліпопротеїнів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Nima Baziar, Ensieh Nasli-Esfahani, Kurosh Djafarian, Mostafa Qorbani, Mehdi Hedayati, Mahshid Abd Mishani, Zeinab Faghfoori, Najva Ahmaripour, Saeed Hosseini. The Beneficial Effects of Alpha Lipoic Acid Supplementation on Lp-PLA2 Mass and Its Distribution between HDL and apoB-Containing Lipoproteins in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Volume 2020, Article ID 5850865, <https://doi.org/10.1155/2020/5850865>

Nima Baziar

Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Ensieh Nasli-Esfahani

Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran, Iran

Kurosh Djafarian

Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mehdi Hedayati

Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahshid Abd Mishani

Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional and Food Industry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mostafa Qorbani

Non-Communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran; Chronic Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Endocrinology and Metabolism; Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zeinab Faghfoori

Food Safety Research Center (salt), Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Najva Ahmaripour

Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Saeed Hosseini

Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

α- ліпоєва (тіоктова) кислота ■

еспа-ліпон

Ключ до зцілення

P.P. №UA/4179/02/02, UA/4179/01/02



● НЕЙРОПРОТЕКТОР

● ГЕПАТОПРОТЕКТОР

● АНТИОКСИДАНТ

● ДЕТОКСИКАНТ

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ

діабетичної периферичної та автономної нейропатії*

1
етап



600 мг/добу
парентерально
10-20 днів



2
етап



600 мг/добу
перорально
1-2 місяці

* Роль α-ліпоєвої кислоти в оптимізації ведення пацієнтів із діабетичною нейропатією // Здоров'я України, №2(46)'2019

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ



КИЇВ

24-26 вересня, 2020

Детальна інформація <https://www.uda-congress.org>
або на нашій офіційній сторінці в Facebook
(Українська діабетологічна асоціація)



Українська
діабетологічна
асоціація
Рупор ендокринології

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


за даними дослідження Bright



Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

 У будь-який час доби
24 години



 У нічний час
0:00 – 6:00



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

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

РП № ЦД/14720/01/00/Тожео СолоСтар, наказ МОЗ України №724 від 04.10.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України №1828.
Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін. 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну. 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину діючої речовини, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Пролонгований препарат інсуліну для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. Код АТХ: А10АЕ04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людських меймає низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинений у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення прешнітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги зменшують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також призначеної утворення глюкози печінки. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та гліколіз, однією з послідовних сил в білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожні два-чотири години в одній і тій самій час. Схему введення препарату (дози та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після іншого значимого часу введення препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінової терапії. Вона виникає тоді, коли доза введення інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та еліментарні розлади – дуже часто (S/N): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (S/N): ікроножний синдром, нечасто (S/N): ікроножний синдром. Порухи загального стану та реакції у місці введення – часто (S/N): ікроножний синдром. **Упаковка.** № 1, № 3 по 1,5 мл у картонній коробці, відповідно, відповідно, відповідно у одноразову шприц-ручку, по 1, 3 шприц-ручки в картонній коробці. Тільки в упаковці не заморожені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.10.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України №1828. РП № ЦД/14720/01/00/

1. Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences: Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2347-2354.

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

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

TDB "Санofi-Авентіс Україна", 01033, м. Київ, вул. Житлянська, 48-50А.

Тел: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJQ.20.02.0125

Feb. 2020.

