

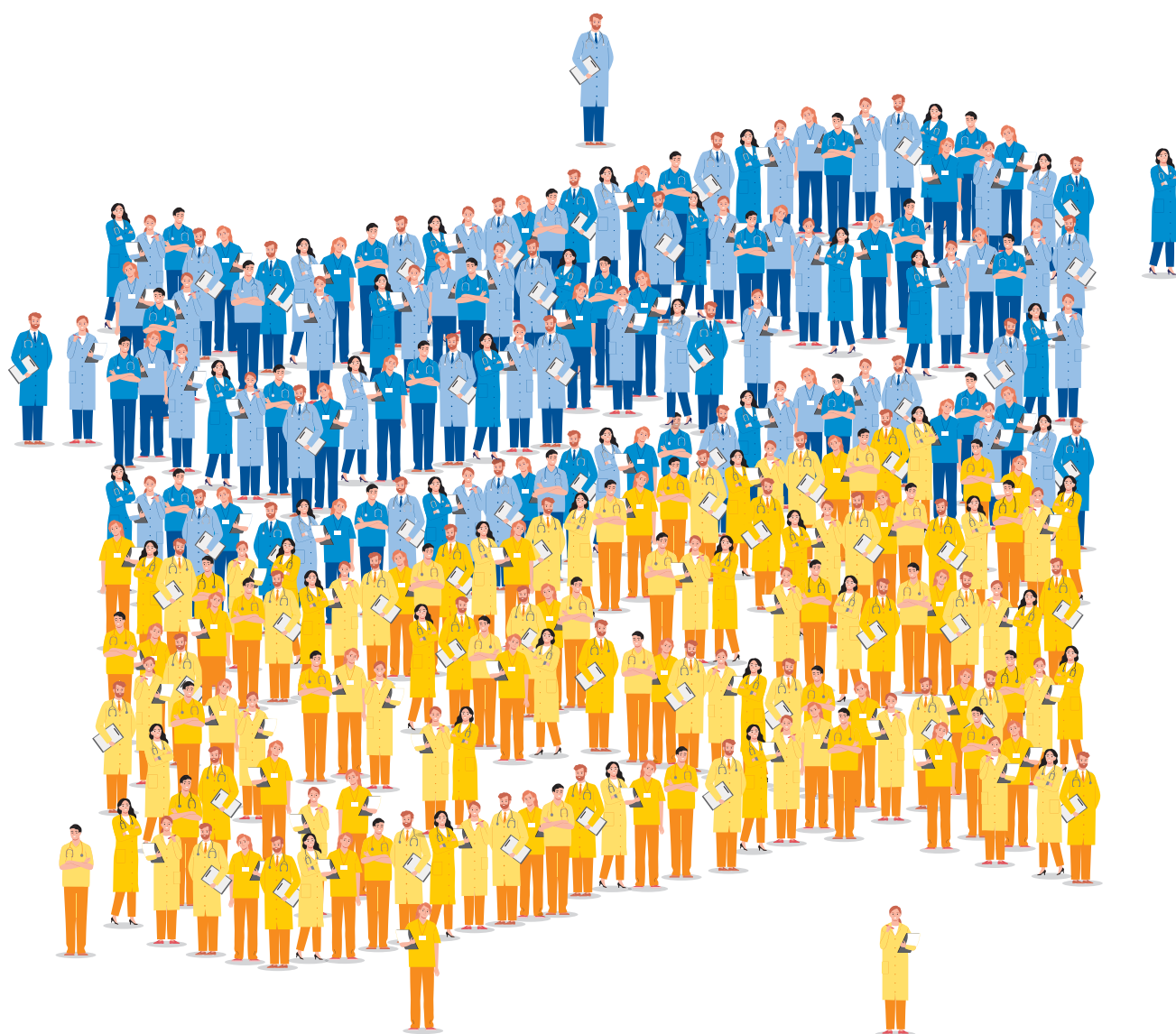
ДОНС

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№3 (XI) 2022

ISSN 2304-6090 (Print)

ISSN 2415-7252 (Online)



ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}



ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного ко-транспортера глюкози 2 типу.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.ua> дані на 20.06.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). * **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; - як монотерапія, коли застосування метформину вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Хронічна хвороба нирок.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. **Хронічна хвороба нирок.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.*** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ШОФ <25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрозна контрольна ефективність дапагліфлозину зменшується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШОФ) <45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШОФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зниженню артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями тиску в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід припинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гостру Фур'є, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до <18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Інформація представляє у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. 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 було відомо виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneza-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та оціню - повідомити про побічну реакцію). Залиши, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneza-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com «ФОРКСІГА» – торговельна марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013-2022**

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

AstraZeneca



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XI) 2022

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

КОНСЕНСУС

8 Консенсус з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями

Маньковський Б. М., Більченко О. В., Власенко М. В., Зінич О. В.,
Іванов Д. Д., Іркін О. І., Комісаренко Ю. І., Кушніренко С. В.,
Лутай Я. М., Міщенко Л. А., Перцева Н. О., Процюк О. В., Саєнко
Я. А., Смірнов І. І., Соколова Л. К., Урбанович А. М., Юзвенко Т. Ю.,
Ягенський А. В.

Consensus for the management of patients with type 2 diabetes
in combination with cardiorenal diseases

Mankovsky B. M., Bilchenko O. V., Zynych O. V., Ivanov D. D., Irkin O. I.,
Komisarenko Yu. I., Kushnirenko S. V., Lutay Ya. M., Mishchenko L. A.,
Pertseva N. O., Protsiuk O. V., Saenko Ya. A., Smirnov I. I., Sokolova L. K.,
Urbanovich A. M., Yuzvenko T. U., Yagensky A. V.

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

22 Емпагліфлозин і зниження ризику нефролітіазу: потенційно нова роль для інгібітору НЗКТГ-2?

Пріядаршині Баласубраманян, Крістоф Ваннер,
Жоао Педро Феррейра, Анн Перніл Офстад, Амелі Елзаессер,
Бернард Зінман, Сільвіо Е. Інзуччі

Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis:
a potential new role for SGLT2 inhibition?

Priyadarshini Balasubramanian, Christoph Wanner,
João Pedro Ferreira, Anne Pernille Ofstad, Amelie Elsaesser,
Bernard Zinman, Silvio E Inzucchi

30 Місце інгібіторів ДПП-4 у терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

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

The role of DPP-4 inhibitors in the treatment
of patients with type 2 diabetes mellitus
Sayenko Ya., Nagybyn V., Mankovsky B.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Авраменко Т. В.
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.
Міщенко Т. С.
Нетяженко В. З.
Паньків В. І.
Сергієнко О. О.
Саєнко Я. А.
Свиридова Н. К.
Татарчук Т. Ф.
Тронько М. Д.
Харченко Н. В.
Чуприняк Л. (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

ЗАСНОВНИК
Українська діабетологічна асоціація
Національний університет охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
01.09.2022 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№299 від 01.09.2022 р.

СУКУПНИЙ НАКЛАД: 5300

Виходить 6 разів на рік

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

Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

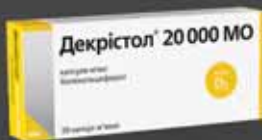
Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень

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



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефроз. Нефроз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

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

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



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 3 (XI) 2022

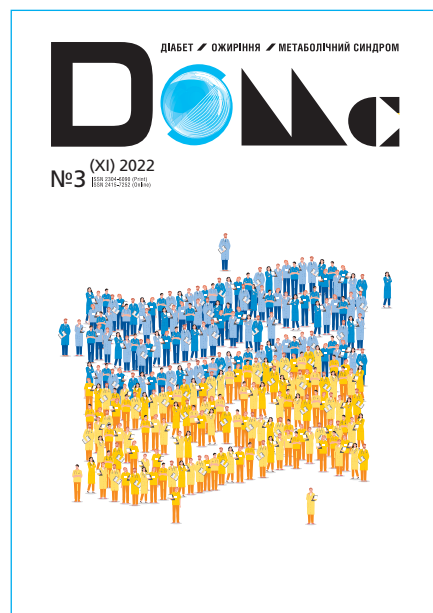
Зміст

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 38 Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: випадкова клінічна знахідка чи закономірний результат лікування?
Маньковський Б. М., Галушко О. А., Процюк О. В., Погоріла О. І.
Hypoglycemia in patients with COVID-19: an incidental clinical finding or a normal outcome of treatment?
Mankovsky B. M., Halushko O. A., Protsiuk O. V., Pogorila O. I.
- 51 Патологічні зміни судин нижніх кінцівок у пацієнтів з ожирінням
Лагода Д. О., Мальченко Д. О., Венгер Я. І., Величко В. І., Данильчук Г. О.
Pathological changes in the vessels of the lower extremities in obese patients
Lahoda D., Velychko V., Danylchuk H., Venher Y., Malcheniuk D.

МЕДИЧНИЙ ФРОНТ

- 60 Крок у здорове майбутнє країни
Софія Рудік



Обкладинка третього номеру журналу Діабет Ожиріння Метаболічний Синдром присвячена героїчній праці українських медиків в умовах війни.



УКРАЇНЬСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA
PRODIGE

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



ЦД - цукровий діабет

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

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Регістраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020 та №UA/1816/01/01 від 16.03.2021.

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



Дорогі колеги!

Почалося друге півріччя брутальної російської агресії проти нашої країни. У той час, як наші ЗСУ захищають нашу країну на полі боїв, медичні працівники роблять все можливе, щоб наші пацієнти отримували сучасне, ефективне та безпечне лікування.

Українська діабетологічна асоціація запропонувала провідним спеціалістам нашої країни в галузі ендокринології, діабетології, кардіологи, нефрології, сімейної медицини розробити рекомендації щодо лікування пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом, при якому

часто поєднуються ураження різних органів та систем. Результатом цієї роботи став Консенсус, який ми пропонуємо Вашій увазі в цьому номері журналу. Дуже сподіваюся, що ці практичні рекомендації будуть Вам цікаві та корисні.

Дуже сподіваюся на зустріч із Вами, шановні колеги, на щорічній конференції Української діабетологічної асоціації, яка проходить у вересні у Києві.

З глибокою повагою за Вашу мужність, терпіння, витримку, високий професіоналізм та побажанням якнайшвидшої Перемоги.

Щиро Ваш,
Борис Маньковський

Київ, Україна



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформін HCl)

Для керування перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу²
- Доведений захист СС системи^{3,4}

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

¹ У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюваннями¹



Розширено можливості
для застосування Джардінс®¹:

для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу можливо розпочинати й продовжувати терапію за **рШКФ до 30 мл/хв/1,73 м²**

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

¹ На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб СІНДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. ² Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі¹⁻⁴. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™ Обґрунтування дизайну та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, січень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р.

³ Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція для препарату Джардінс®. Склад. Діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу в дорослих, якщо дотримання дієти й фізичної вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія в разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Спосіб застосування та дози.** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або в складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються для лікування цукрового діабету. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче й розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію з 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її потрібно прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не потрібно приймати подвійну дозу препарату в один і той самий день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія в разі застосування з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена в повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. Берлінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: НЗ UA/14980/01/01, НЗ UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. * Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Коротка інструкція для препарату Сінджарді®. Склад. Діюча речовина: емпагліфлозин, метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину і 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. **Лікарська форма.**

ма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують для лікування цукрового діабету. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу в дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень; якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину й метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль і серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, водночас не перевищуючи максимальну рекомендовану добу дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки потрібно ковтати цілими, запиваючи водою. Усі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковим вагою потрібно продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її потрібно прийняти якомога скоріше. Не потрібно приймати подвійну дозу препарату в один і той самий день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, як-от зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями в клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена в повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берлінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берлінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція. Р.П. в Україні: НЗ UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. * Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або як індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. За підозри на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилок під час застосування лікарських засобів компанії «Берлінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом: +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650 чи електронною поштою: PV_Local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com Питання стосовно медичної інформації, будь-яка, надсилайте на електронну адресу: MEDUAS@medicalinformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com. Представництво «Берлінгер Інгельхайм РЛВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-101067 Metabolism JARDIANCE-02.22



Boehringer
Ingelheim

Консенсус з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями

Маньковський Б. М., Більченко О. В., Власенко М. В., Зінич О. В., Іванов Д. Д., Іркін О. І., Комісаренко Ю. І., Кушніренко С. В., Лутай Я. М., Міщенко Л. А., Перцева Н. О., Процюк О. В., Саєнко Я. А., Смірнов І. І., Соколова Л. К., Урбанович А. М., Юзвенко Т. Ю., Ягенський А. В.

Резюме

Цукровий діабет — це глобальна медична та соціальна проблема, що обумовлена постійно зростаючою кількістю людей, які страждають на це захворювання та високим ризиком розвитку інвалідизуючих мікро- і макросудинних та неврологічних ускладнень, що призводить до значного зростання смертності та скорочення тривалості життя пацієнтів. Згідно з останніми епідеміологічними даними, представленими наприкінці 2021 року в 10-му виданні *Diabetes Atlas*, підготовленому Всесвітньою діабетичною федерацією (International Diabetes Federation, IDF), загальна кількість людей, які страждають на цукровий діабет у світі, становить 537 мільйонів, а до 2030 року ця кількість зросте до 633 мільйонів, а до 2045 року — до 783 мільйонів (IDF, 2021). У Європейських країнах кількість пацієнтів з цукровим діабетом становить 61 мільйон, у 2030 та 2045 роках прогнозована кількість пацієнтів складе 67 та 69 мільйонів, відповідно. Показник поширеності цукрового діабету у світі у осіб у віці 20–79 років становить 10,5 %. При цьому у 10,6 % осіб цієї вікової групи відзначається порушення толерантності до глюкози, а у 6,2 % — порушена глікемія натще, що об'єднується зараз у ширшу діагностичну категорію переддіабету. Цукровий діабет є причиною 6,7 мільйона смертей у світі щорічно. В Україні, згідно з даними Міністерства охорони здоров'я, кількість людей з цукровим діабетом становить 1,3 мільйона осіб. Разом з тим є всі підстави припускати, що справжня кількість пацієнтів у нашій країні значно вища. За даними Всесвітньої федерації діабету в Україні налічується 2 мільйони 325 тисяч хворих на цукровий діабет, поширеність захворювання серед людей віком 20–79 років становить 7,1 %, і 920 тисяч осіб мають недиагностований цукровий діабет (IDF, 2021). Серед пацієнтів з діабетом більш ніж у 90 % відзначається цукровий діабет 2-го типу. Таким чином, беручи до уваги таку високу поширеність цукрового діабету, насамперед цукрового діабету 2-го типу, лікування пацієнтів із цим захворюванням не може обмежитися лише консультаціями фахівців ендокринологів–діабетологів. Хворі на цукровий діабет повинні перебувати під постійним наглядом лікарів загальної практики–сімейних лікарів. Також, зважаючи на високий ризик розвитку ускладнень діабету, ураження різних органів та систем організму, у лікуванні таких пацієнтів беруть активну участь лікарі інших спеціальностей, насамперед, кардіологи, нефрологи, неврологи та інші фахівці. Отже, цукровий діабет, безсумнівно, є мультидисциплінарною проблемою.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, ниркові захворювання, переддіабет, профілактика.

В останні роки представлені переконливі дані великих епідеміологічних, клінічних обсерваційних та проспективних досліджень, в яких чітко показано частий розвиток у вищезгаданих пацієнтів цукрового діабету 2-го типу або переддіабету, серцево-судинних захворювань

(насамперед серцевої недостатності, атеросклеротичних уражень судин різних басейнів, хронічної хвороби нирок), що стало підставою для введення поняття кардіоренально-метаболического синдрому, що включає як метаболічні розлади, так і патологічні зміни функції серця

та нирок. Так, різні прояви хронічної хвороби нирок відзначаються у більш ніж 40 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (CDC, 2019).

З іншого боку, і цукровий діабет, і хронічна хвороба нирок призводять до зростання ризику серцево-судинних захворювань удвічі, а у разі поєднаного розвитку діабету та ураження нирок кардіоваскулярний ризик зростає ще більше (Virani et al., 2021).

Водночас підходи до терапії цих пацієнтів часто різняться у лікарів різних спеціальностей. Так, фахівці-ендокринологи звертають найбільшу увагу на корекцію метаболічних порушень, кардіологи — на зміни з боку гемодинамічних показників, нефрологи — на стан функції нирок, тоді як загальний підхід до ведення таких пацієнтів у багатьох випадках відсутній.

Враховуючи мультидисциплінарний характер проблеми цукрового діабету, вважаємо за необхідне створення загальних рекомендацій фахівців різних галузей медицини з лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та кардіоренальними захворюваннями, які базувалися на результатах сучасних великих багатоцентрових клінічних досліджень, проведених з позицій та за вимогами провідних Європейських та світових наукових товариств, що враховували б медичні, організаційні та соціально-економічні реалії нашої країни, були б можливими для виконання лікарями різних спеціальностей у різних регіонах країни. З метою розробки таких рекомендацій під егідою ВГО «Українська діабетологічна асоціація» було створено групу експертів, яка представляє цей Консенсус.

Основною метою даних рекомендацій є запобігання новим випадкам атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, розвитку та прогресуванню серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок через використання сучасних терапевтичних можливостей.

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями

Модифікація способу життя

Модифікація способу життя є найважливішим базовим компонентом комплексного лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та кардіоренальними захворюваннями.

Основні рекомендації щодо зміни способу життя

- Контроль харчування, кількості та якості споживаної їжі. У осіб із надмірною масою тіла або ожирінням рекомендовано обмеження споживаних калорій з метою досягнення дефіциту у 500–750 ккал/добу та зниження маси тіла на 5–10 % від вихідного рівня. Рекомендується використовувати в дієті овочі, фрукти з низьким глікемічним індексом, цільнозернові вироби, обмежувати вживання рафінованих вуглеводів, солі (менш ніж 2 г NaCl на добу), жирних продуктів.
- Фізичне навантаження помірної інтенсивності (ходьба, плавання, біг, велосипедні прогулянки та інші) — не менше 150 хвилин на тиждень, яке також підтримуватиме дефіцит калорійності. При цьому рекомендується поєднувати аеробні навантаження та силові вправи (за відсутності протипоказань).
- Дотримання режиму сну. Прагнути досягнення тривалості сну щонайменше 7 годин на добу.
- Обмеження алкоголю — не більше 1 разу на день для жінок та 2 — для чоловіків по 150 г вина або відповідного алкогольного еквівалента. Обмеження алкоголю є особливо важливим у осіб з підвищеним вмістом тригліцеридів у крові.
- Боротьба з курінням — чітко рекомендується не лише уникати куріння будь-яких продуктів, що містять нікотин, але й уникати пасивного куріння, тобто перебування в закритому приміщенні з людьми, які курять. Утриматись від застосування електронних сигарет (в тому числі вейп) та маріхуани.

Важливо пояснити пацієнтам значення основних антропометричних, клінічних та лабораторних показників, їх цільові значення та необхідність проведення відповідної медикаментозної корекції за потреби.

Основні профілактичні та терапевтичні напрямки у веденні осіб із переддіабетом

Враховуючи прогресуючий характер метаболічних порушень, необхідно прагнути проводити їх виявлення на стадії переддіабету.

Діагноз переддіабету виставляється на підставі виявлення підвищеного рівня глюкози в плазмі крові натще (5,6–6,9 ммоль/л) або через 2 години після прийому 75 г глюкози при

проведенні тесту на толерантність до глюкози (7,8–11,0 ммоль/л) або на підставі підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну (5,7–6,4 %). Враховуючи прогресуючий характер метаболічних порушень, необхідно прагнути проводити їх виявлення на стадії переддіабету.

У пацієнтів з переддіабетом відмічається підвищений ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок. Приблизно у половини осіб із переддіабетом метаболічні порушення прогресують і призводять до розвитку цукрового діабету 2-го типу. Частота розвитку нових випадків цукрового діабету 2-го типу у людей з переддіабетом становить 8–11 % на рік (Saalar, Dagogo-Jack, 2020).

Основні напрямки у веденні осіб із переддіабетом

- Оптиміальний контроль артеріального тиску, показників ліпідів крові та інших факторів серцево-судинного ризику.
- Запобігання розвитку явного цукрового діабету 2-го типу та нормалізація рівня глікемії повинні досягатися зміною способу життя (див. вище), нормалізацією або зниженням маси тіла, розширенням фізичної активності, призначенням препаратів для зниження маси тіла за потреби (агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), а також можливим раннім призначенням антигіперглікемічних препаратів.

На сьогодні опубліковані дані клінічних досліджень щодо можливості зниження ризику розвитку явного цукрового діабету 2-го типу у осіб з переддіабетом шляхом застосування метформіну, акарбози, піоглітазону, дапагліфлозину, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. Разом з тим, на даний час у світовій літературі немає єдиної позиції щодо необхідності призначення антигіперглікемічних препаратів особам із переддіабетом. Беручи до уваги результати клінічних досліджень, переконливі дані про безпеку тривалого прийому, ефективність у запобіганні новим випадкам цукрового діабету 2-го типу, економічні міркування, ми вважаємо за можливе призначати метформін у дозі 1000–2000 мг на добу особам

з переддіабетом з високим ризиком переходу в явний цукровий діабет 2-го типу (тенденція до зростання рівня глікемії або показників глікозильованого гемоглобіну з часом при повторних обстеженнях, обтяжений сімейний анамнез цукрового діабету, гестаційний діабет в анамнезі у жінок, вік менше 60 років, інші фактори ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу). За наявності у пацієнтів з переддіабетом надлишку ваги або ожиріння I–III ступеню та супутнього захворювання, пов'язаного з підвищеною масою тіла, доцільним є застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у разі фінансової спроможності та відсутності протипоказань.

Глікемічні цілі терапії

Глікемічні цілі терапії визначаються віком пацієнтів, ризиком розвитку і небезпекою гіпоглікемічних станів та наявністю супутніх захворювань. Ми рекомендуємо досягнення та підтримання рівня глікозильованого гемоглобіну менше 7 % у більшості пацієнтів. Водночас, у осіб похилого та старечого віку (старше 75 років), які перенесли серцево-судинні захворювання, мають виражені клінічні прояви серцевої недостатності, самотніх, які не мають доступу до негайної медичної допомоги, цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну може бути вищим, а саме менше 7,5 % або 8 %.

Важливим є запобігання розвитку гіпоглікемічних станів (глікемія менше 3,9 ммоль/л). Гіпоглікемія є дуже важливим фактором, ризик розвитку якого обов'язково потрібно враховувати при лікуванні цукрового діабету, вірогідність її розвитку призводить до певних обмежень у використанні деяких цукрознижуючих препаратів. Тому моніторинг прихованих гіпоглікемій треба проводити не лише у пацієнтів похилого віку, а й у хворих з кардіоренальними ускладненнями, особливо у прогресуючих стадіях. Введення 15–20 г глюкози перорально залишається найбільш простим та затребуваним способом лікування пацієнта без втрати свідомості з рівнем глюкози в крові нижче 3,9 ммоль/л (1-й рівень). При гіпоглікемії 2-го (глюкоза крові <3,0 ммоль/л) та 3-го (важкий стан, при якому пацієнт не здатний надати собі самостійну допомогу) рівнів рекомендовано використовувати глюкагон або парентеральне введення глюкози.

*Алгоритм призначення
антигіперглікемічних препаратів
у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу
та кардіоренальними ускладненнями*

Принциповим моментом є той, що пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу та наявними атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ішемічна хвороба серця, перенесені інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, ураження периферичних судин та інші прояви) або високим ризиком їх розвитку або з серцевою недостатністю або з хронічною хворобою нирок (як при самостійному розвитку цих захворювань, так і при їх поєднанні) слід обов'язково призначити антигіперглікемічні препарати, що мають доведену кардіо- та нефропротекторну дію, причому незалежно від показників глікемії та глікозильованого гемоглобіну. Такими препаратами є інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) (в Україні є дапагліфлозин, емпагліфлозин) та агоністи рецепторів ГПП-1 (в Україні — ліраглутид, семаглутид).

При рівні глікозильованого гемоглобіну на 1–2 % вище за цільове значення для пацієнта рекомендується призначити комбіновану антигіперглікемічну терапію, навіть у осіб з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу. На наш погляд слід вважати найкращою комбінацією метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2. При відсутності контролю діабету, збереженні підвищених показників глікозильованого гемоглобіну або їх підвищенні з часом до антигіперглікемічної терапії слід додавати препарати інших груп.

При значному підвищенні показників глікемії, глікозильованого гемоглобіну (на 3 % і більше вище індивідуальних цільових показників), наявності симптомів декомпенсації діабету (полідипсія, поліурія, втрата маси тіла), кетоацидозі, неможливості досягти цільових значень глікемії при призначенні комбінованої пероральної цукрознижувальної терапії ми рекомендуємо ініціювати ін'єкційну цукрознижувальну терапію шляхом призначення комбінованих препаратів, що містять аналог інсуліну та агоніст рецепторів ГПП-1 (у нашій країні доступні фіксовані комбінації препаратів дегludeку й ліраглутиду, та гларгіну й ліксисенатиду). У разі, якщо пацієнти вже отримують

терапію агоністами рецепторів ГПП-1, слід додати ін'єкцію базального інсуліну ввечері (переважно аналога інсуліну), починаючи з дози 10 Од або як вказано виробником в інструкції. Важливим є проведення титрації (збільшення) дози інсуліну або комбінованого ін'єкційного препарату (зазвичай корекція дози проводиться 1 раз на 3 дні) до досягнення цільових показників глікемії натще (4,5–7,2 ммоль/л).

Порівняльні характеристики цукрознижувальних препаратів, що зареєстровані на сьогодні в Україні, наведені в таблиці. Алгоритм ініціювання ін'єкційної цукрознижувальної терапії згідно рекомендацій Американської діабетологічної асоціації (2022) наведено на рисунку.

**Контроль факторів ризику розвитку
серцево-судинних захворювань**

Контроль артеріального тиску

З метою запобігання розвитку та прогресуванню діабетичної хвороби нирок, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань рекомендується досягнення та підтримання артеріального тиску не вище 130/80 мм рт.ст. Хоча зниження систолічного артеріального тиску нижче 120 мм рт.ст. не рекомендується у більшості пацієнтів, при встановленні діагнозу хронічна хвороба нирок, цільовим вважається систолічний артеріальний тиск менший за 120 мм рт.ст. за переносимістю, з використанням стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску. Варто зазначити, що стандартизоване офісне вимірювання артеріального тиску передбачає вимірювання за повної відсутності медичного персоналу. Тому його результати наближені до значень амбулаторних вимірювань артеріального тиску, тобто вони дещо нижчі, ніж при звичайному вимірюванні артеріального тиску. Рівень альбумінурії або співвідношення альбумін/креатинін сечі перестав бути критерієм для визначення цільового тиску за наявної хронічної хвороби нирок та діабетичної хвороби нирок зокрема.

Досягнення цільових значень артеріального тиску в осіб з цукровим діабетом 2-го типу та кардіоренальними захворюваннями зазвичай є досить складним терапевтичним завданням і дуже часто вимагає призначення

Таблиця. Характеристика антигіперглікемічних препаратів

Класи препаратів	Метформін	Інгібітори НЗКГГ-2	Агоністи рецепторів ГПП-1	Інгібітори ДПП-4	Похідні сульфонілсечовини	Глініди	Тіазолідиніони	Інсулін	Інгібітори альфа-глюкозидази
Наявні препарати	Метформін	Дапа-гліфлозин Емпа-гліфлозин	Ліра-глютид Ліксисенатид Сема-глютид	Сітагліптин Саксагліптин Відагліптин	Гліклазід Глімепірид Глібен-кламід Гліквідон	Репа-глінід	Піоглі-тазон	Людські інсуліни Інсулінові аналоги	Воглі-боза
Цукрознижувальна ефективність (зниження показника глікозильованого гемоглобіну, %)	1–2	0,8–1,0	0,8–1,8	0,5–1,0	1–2	0,5–1,5	0,5–1,4	1,5–3,5	0,5–0,8
Ризик гіпоглікемічних станів					↑↑	↑		↑↑↑	
Вплив на масу тіла	-/+	↓	↓↓		↑	↑	↑	↑↑	
Вплив на артеріальний тиск		↓	↓						
Ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань	-/+	+	++				+		
Розвиток та прогресування серцевої недостатності		++		↑ (підвищення госпіталізації при призначенні саксагліптину)			↑		
Вплив на функцію нирок, необхідність корекції дози	Зменшення дози при ШКФ менше 45 мл/хв, відміна при ШКФ менше 30 мл/хв	++ Протипоказані на початку ниркової замісної терапії (діалізі)	+	Потрібне зменшення дози при ШКФ менше 45 мл/хв	Зростання ризику гіпоглікемічних станів	Зростання ризику гіпоглікемічних станів		Значне зростання ризику гіпоглікемічних станів	
Гастроінтестинальні побічні явища	↑		↑↑						
Вплив на функцію печінки			+				++		
Вплив на ліпотеїди низької щільності		↑	↓						
Вплив на вміст тригліцеридів у крові		↓	↓						
Вплив на органи сечостатевої системи		↑ Мікотичні інфекції							
Вплив на кісткову тканину, підвищення ризику переломів							↑		
Ризик кетоацидозу		↑ При різкому зменшенні дози інсуліну, сильних стресорних факторів							
Обґрунтованість призначення при переддіабеті	+						++		+

Примітки: ++ — виражений позитивний вплив; + — помірний позитивний вплив; -/+ — нейтральний ефект або невеликий позитивний вплив; ↑ — зростання ризику або збільшення показника; ↓ — зниження ризику або зниження показника.

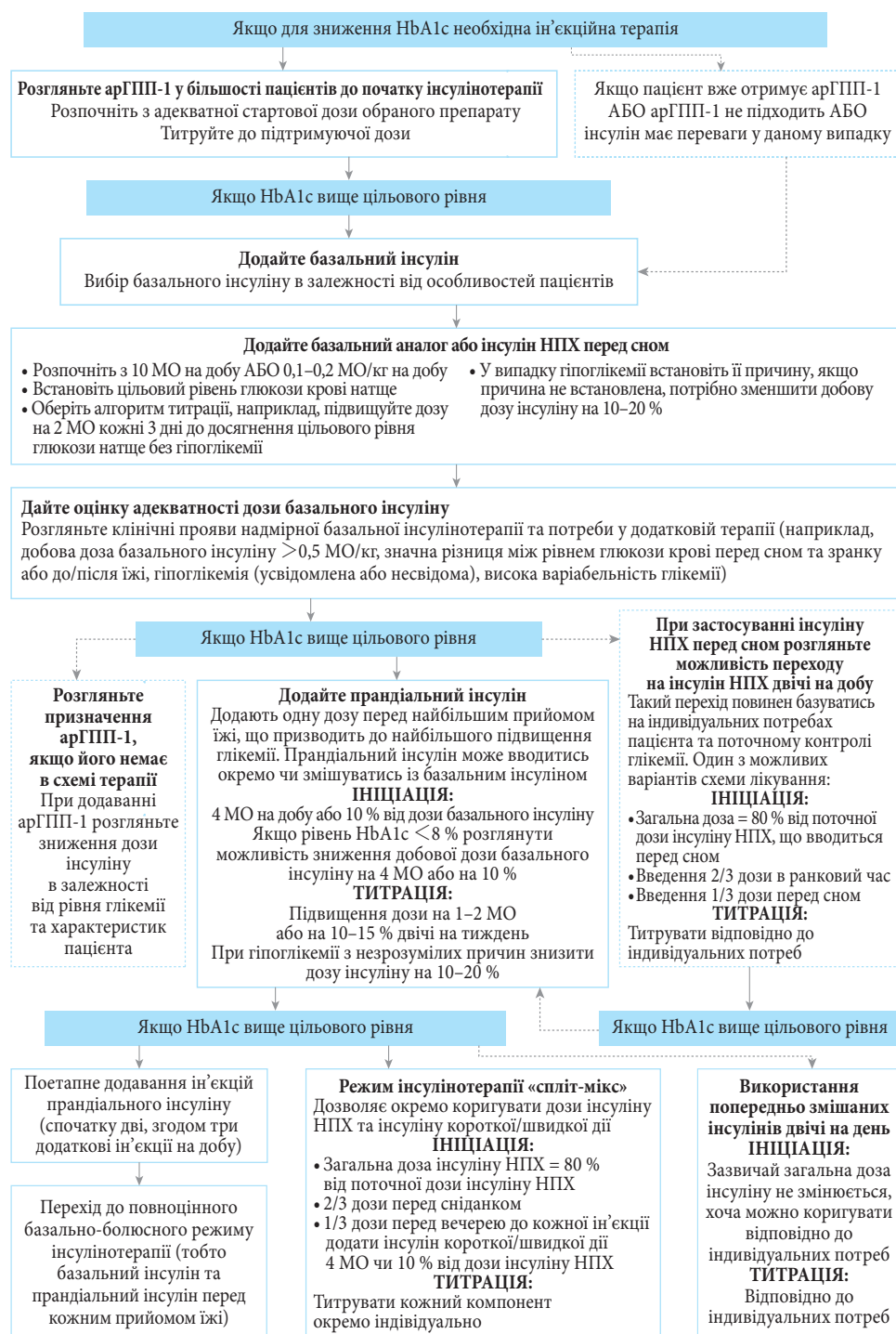


Рис. Інтенсифікація ін'єкційної терапії

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

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

3-х і більше антигіпертензивних препаратів. При поєднанні артеріальної гіпертензії та альбумінурії антигіпертензивна терапія в обов'язковому порядку повинна включати інгібітори системи ренін-ангіотензин-альдостерон (інгібітори АПФ або блокатори до ангіотензину-II) у максимальній переносимій терапевтичній дозі, для досягнення контролю артеріального тиску до них додають блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду та тіазидоподібні діуретики (хлорталідон чи індапамід) з урахуванням протипоказань та відповідно до розрахункової швидкості клубочкової фільтрації. Антигіпертензивну терапію в більшості випадків рекомендується починати з подвійної комбінації, з подальшим додаванням препаратів інших класів, якщо цільовий рівень артеріального тиску не досягнуто.

Контроль та корекція показників ліпідного обміну

Призначення статинів є одним із обов'язкових елементів компонентів терапії хворих пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом. Призначення статинів показано кожному хворому на цукровий діабет у віці старше 40 років незалежно від вихідних показників вмісту ліпопротеїдів низької щільності. У більшості випадків використовується високоінтенсивна статинотерапія (призначення розувастатину в дозі 20–40 мг на добу або аторвастатину в дозі 40–80 мг на добу) або менш агресивна (розувастатин 5–10 мг, аторвастатин 10–20 мг, симвастатин 20–40 мг). Інтенсивність статинотерапії визначається загальним серцево-судинним ризиком. Високоінтенсивна статинотерапія обов'язково призначається всім пацієнтам з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями. Прийом статинів має проводитися постійно, без перерв, довільно із урахуванням дози відповідно до функції нирок.

Попри те, що статини повинні призначатися незалежно від вихідних показників ліпопротеїдів низької щільності, слід також прагнути досягати цільових значень цього показника зважаючи на анамнестичні та клінічні характеристики пацієнта. У хворих на цукровий діабет, які не мають атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, первинною метою є цільовий показник ліпопротеїдів низької щільності менше 2,6 ммоль/л, в подальшому,

з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта — менше 1,8 ммоль/л. У пацієнтів із цукровим діабетом та хронічною хворобою нирок III–IV ст. рекомендовано досягнення нижчих цільових значень ліпопротеїдів низької щільності — менше 1,8 ммоль/л. У пацієнтів із цукровим діабетом та доказаним атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (перенесений інфаркт міокарду, коронарна ре-васкуляризація, доказаний периферичний або церебральний атеросклероз) рекомендовано зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності менше 1,4 ммоль/л. При неможливості досягти зазначеного цільового рівня на фоні терапії статинами рекомендується призначити комбінацію статинів та блокатора всмоктування холестерину — езетимибу.

Найефективнішими ліпідознижуючими засобами нині є препарати — інгібітори PCSK-9 (еволокумаб та алірокумаб). Вони рекомендуються для пацієнтів дуже високого ризику, у яких не вдається досягнути цільових рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Однак, дуже висока вартість значно обмежує можливості застосування цих препаратів у теперішній час.

Підвищений рівень тригліцеридів у крові не є таким важливим серцево-судинним фактором ризику, як рівень ліпопротеїдів низької щільності. Цільовий показник рівня тригліцеридів є меншим ніж 1,7 ммоль/л. При підвищенні вмісту тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л, але менше ніж 5,7 ммоль/л рекомендується дієта з обмеженням рафінованих вуглеводів, жирів, алкоголю, розширення фізичної активності та прийом максимальних доз статинів. Пацієнтам високого ризику з рівнем тригліцеридів між 1,7 та 5,6 ммоль/л Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) можуть призначатися у комбінації зі статинами. При гіпертригліцеридемії вище 5,7 ммоль/л зростає ризик розвитку гострого панкреатиту і таким пацієнтам слід також призначати фібрати (фенофібрат по 145 мг 1 раз на день). У пацієнтів високого або дуже високого серцево-судинного ризику при рівні тригліцеридів вище 2,3 ммоль/л на тлі статинотерапії рекомендовано розглянути терапію фенофібратом або Омега-3 ПНЖК (ейкозопентоевий ефір 2 мг x 2 р/день). Важливо відзначити, що гіперглікемія сприяє підвищенню вмісту тригліцеридів у крові,

тому досягнення нормоглікемії є одним із методів корекції гіпертригліцеридемії.

Антитромбоцитарна та антикоагулянтна терапія

За відсутності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань або множинних факторів їх ризику прийом аспіріну з профілактичною метою не рекомендується. Разом з тим, за наявності у людини 2-х факторів серцево-судинного ризику (наприклад, цукровий діабет та артеріальна гіпертензія або інші поєднання факторів ризику) та відсутності ризику кровотеч рекомендується постійний прийом ацетилсаліцилової кислоти (аспіріну) в дозі 75–100 мг 1 раз на день. Втім, у разі первинної профілактики питання безпеки повинні бути на першому місці. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця, які перенесли гострий коронарний синдром або коронарну реваскуляризацію, рекомендується подвійна антитромбоцитарна терапія (аспірин у поєднанні з тикагрелором, прасугрелем чи клопідогрелем) протягом 6–12 місяців, втім тривалість терапії може змінюватися в залежності від геморагічних та ішемічних ризиків. За наявності стабільної ішемічної хвороби серця більшості хворих рекомендована монотерапія аспірином (при непереносимості — клопідогрелем), в деяких випадках, особливо при наявності супутнього атеросклеротичного захворювання периферійних артерій та невисокого ризику кровотеч варто розглянути застосування комбінації аспіріну 100 мг та ривароксабану 2,5 мг двічі на добу.

Профілактика розвитку та лікування серцевої недостатності

На сьогодні не викликає сумніву, що серцева недостатність є частим та у багатьох випадках раннім ускладненням цукрового діабету. Ризик розвитку серцевої недостатності у хворих із цукровим діабетом значно вищий, ніж у людей без діабету. Поєднання цукрового діабету та діабетичної хвороби нирок призводить до багаторазового зростання ризику розвитку серцевої недостатності, її тяжкого перебігу та значного зростання смертності. Серцева недостатність при цукровому діабеті може розвиватися як перший клінічний прояв серцево-судинних захворювань; маніфестації серцевої недостатності

не обов'язково повинні передувати раніше перенесені атеросклеротичні, запальні або вроджені захворювання серця.

Беручи до уваги наведені факти, при клінічному огляді пацієнтів слід звертати увагу на можливі ознаки серцевої недостатності, симптоми застійних явищ та порушення циркуляції, такі, наприклад, як набряки, задишка при фізичному навантаженні та зниження толерантності (можливості виконання) фізичного навантаження.

Найбільш інформативним та доступним інструментальним методом діагностики серцевої недостатності є ехокардіографія. Обстеження варто проводити всім пацієнтам з підозрою на наявність серцевої недостатності. За допомогою обстеження вдається визначити причину серцевої недостатності, а також функціональні можливості серця, передовсім фракцію викиду лівого шлуночка. Лікування серцевої недостатності великою мірою визначається рівнем фракції викиду. При цьому серцева недостатність поділяється на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (менше 40 %), помірно зниженою фракцією викиду (41–49 %) та збереженою фракцією викиду (понад 50 %). Для підтвердження діагнозу серцевої недостатності використовується визначення рівня натрійуретичних пептидів (BNP чи NT-proBNP). Особливо важлива їх роль у підтвердженні діагнозу серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Нормальні рівні натрійуретичних пептидів значно зменшують імовірність діагнозу серцевої недостатності.

Видається принципово важливим, що смертність підвищена при всіх формах серцевої недостатності. Серцева недостатність є прогресуючим захворюванням, підходить до терапії різних форм серцевої недостатності є в дечому спільними. Основна спільна риса — необхідність активного лікування всіх пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом і серцевою недостатністю.

Профілактика серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом полягає у адекватному контролі всіх факторів ризику, передовсім артеріальної гіпертензії та дисліпідемії, а також у призначенні всім пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу високого та дуже високого

серцево-судинного ризику інгібіторів НЗКТГ-2 незалежно від наявності чи відсутності симптомів серцевої недостатності.

Терапія пацієнтів із серцевою недостатністю залежить від функції лівого шлуночка. При зниженій фракції викиду (< 40%) лікування обов'язково повинно включати 4 препарати: інгібітори НЗКТГ-2, сакубірил / валсартан або інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II, бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. При цьому інгібітори НЗКТГ-2 можуть призначатись відразу після встановлення діагнозу серцевої недостатності, оскільки з усіх перерахованих препаратів мають мінімальну кількість протипоказань, призначаються у фіксованій дозі, не потребують титрації та контролю за гемодинамічними та лабораторними параметрами. Крім того, інгібітори НЗКТГ-2 повинні призначатись у разі серцевої недостатності незалежно від наявності цукрового діабету. Діуретики призначаються як симптоматична терапія при явищах застою та затримки рідини.

При помірно зниженій чи збереженій фракції викиду лівого шлуночка лікування серцевої недостатності полягає у застосуванні інгібіторів НЗКТГ-2 (емпагліфлозину, дапагліфлозину), а також у контролі артеріального тиску з досягненням цільових рівнів, застосуванні діуретиків за наявності ознак застою.

У більшості випадків виявлення серцевої недостатності пацієнтів з цукровим діабетом слід спрямовувати хворих на консультацію до кардіологів.

Принципи діагностики та лікування хронічної хвороби нирок

Цукровий діабет 2-го типу, переддіабет, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок (як діабетичного, так і недіабетичного генезу) являють собою патогенетично тісно взаємопов'язані патологічні процеси і кожне з цих захворювань сприяє розвитку та прискореному прогресуванню інших. Розвиток хронічної хвороби нирок призводить до значного зростання смертності, причому не тільки від термінальної стадії ниркової недостатності, а й у результаті серцево-судинних захворювань. Крім того, при

зниженні функції нирок змінюється кліренс та виділення багатьох лікарських препаратів, зростає ризик гіпоглікемічних станів, потрібна відміна чи корекція доз раніше призначених медикаментозних засобів, у тому числі антигіперглікемічних препаратів. Враховуючи такий взаємозв'язок, скринінг, своєчасна діагностика та лікування хронічної хвороби нирок є обов'язковими важливими компонентами сучасного лікування осіб з цукровим діабетом 2-го типу та переддіабетом.

Хронічна хвороба нирок діагностується на підставі виявлення одного з 2-х можливих лабораторних порушень: зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв або альбумінурії у вигляді підвищення співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі вище 30 мг/г або будь яких ознак захворювання нирок протягом понад 3 місяці. Виявлення одного із цих порушень дозволяє ставити діагноз хронічної хвороби нирок. Рекомендується проведення скринінгу на хронічну хворобу нирок, тобто визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI Creatinine 2021, та визначення альбумінурії (САК у ранковій в «разовій» порції сечі) щорічно.

Основними напрямками терапії хворих з хронічною хворобою нирок, спрямованими на зниження ризику прогресування ураження нирок та зменшення серцево-судинного ризику, є наступні:

- модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла у осіб із надмірною масою тіла або ожирінням, припинення куріння, розширення фізичної активності до 150 хвилин на тиждень і більше, адекватне харчування з акцентом на зниження споживання солі (менш ніж 2 г NaCl на добу), але без обмеження білкової їжі;
- досягнення цільових значень глікемії, артеріального тиску, рівня ліпідів у крові (див. вище у попередніх розділах);
- призначення препаратів інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів до ангіотензину II у максимально переносимих дозах з метою нефропротекції (спочатку прийому цих препаратів можливе транзиторне зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації до 30 %);
- призначення інгібіторів НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) з метою нефро-

протекції незалежно від показників глікемії. Призначення цих препаратів можливе при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації не нижче 20 мл/хв і може тривати до початку ниркової замісної терапії (гемодіалізу або перитонеального діалізу). Зниження швидкості клубочкової фільтрації при призначенні цих препаратів є очікуваним ефектом і не потребує припинення прийому;

- агоністи рецепторів до ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид) знижують ризик серцево-судинних захворювань та смертності, але не впливають на прогресування діабетичної хвороби нирок;
- зважаючи на ці дані, ми рекомендуємо призначення цих препаратів при необхідності досягнення цільових показників глікемії на тлі раніше призначених інгібіторів НЗКТГ-2 та метформіну у відповідній дозі (метформін призначається у зниженій дозі до 1000 мг на добу при зниженні швидкості клубочкової фільтрації менше 45 мл/хв та прийом препарату відміняється при прогресуючому зниженні ШКФ менш ніж 30 мл/хв);
- інші антигіперглікемічні, антигіпертензивні препарати та медикаментозні засоби призначаються з огляду на показники глікемії, артеріального тиску, клінічні прояви захворювання з метою досягнення відповідних цільових значень, поліпшення самопочуття та стану пацієнтів, а також з урахуванням можливості їх призначення або необхідності зменшення дози залежно від стану функції нирок (див. характеристику цукрознижувальних препаратів вище);
- за наявності гіперфільтрації (розрахункова швидкості клубочкової фільтрації понад 120 мл/хв/м²) за відсутності підвищеного АТ можливою є опція призначення половинної дози іАПФ або БРА одноразово на ніч за для зменшення темпів прогресування діабетичної нефропатії.

Принципи терапевтичного ведення пацієнтів із поєднаною хронічною хворобою нирок та серцевою недостатністю та порушеннями вуглеводного обміну

Поєднання хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності, як зазначалося вище, досить часто зустрічається в клінічній прак-

тиці, особливо у пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2-го типу або переддіабет. Така коморбідність значно підвищує ризик кардіоваскулярної та загальної смертності, має характерні клінічні ознаки та потребує, на наш погляд, окремого розгляду.

Основними підходами моніторингу та лікуванні пацієнтів із поєднанням хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності та порушеннями вуглеводного обміну є наступні:

- модифікація способу життя, досягнення цільових показників глікемії, артеріального тиску, рівня ліпідів крові проводиться відповідно до загальних принципів, як обговорювалося вище;
- при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв, тобто хронічної хвороби нирок III ст. і більш важких стадіях, рекомендується призначення інгібіторів НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) при швидкості клубочкової фільтрації не менше 20 мл/хв незалежно від наявності цукрового діабету, стану компенсації діабету у осіб з діабетом, незалежно від типу серцевої недостатності (показника фракції викиду лівого шлуночка). Наявність серцевої недостатності також є показанням для призначення інгібіторів НЗКТГ-2 незалежно від наявності хронічної хвороби нирок;
- призначення діуретиків (переважно пітльових) при застійних явищах та клінічних показаннях;
- додатково до інгібіторів НЗКТГ-2 у осіб з ХХН III ст. і важче залежно від типу серцевої недостатності призначаються такі препарати: у хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду менше 40 % призначаються інгібітори АПФ або блокатори рецепторів до ангіотензину-II (або за можливості сакубітріл/валсартан), бета-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; при фракції викиду 41–49 % додаються препарати з цих груп (можуть бути призначені не всі перераховані вище препарати); при фракції викиду понад 50 % до інгібіторів НЗКТГ-2 можуть додаватися інгібітори АПФ або блокатори рецепторів до ангіотензину-II або антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів або бета-адреноблокатори;

- запобігання розвитку гіперкаліємії (часто розвивається при зниженні швидкості клубочкової фільтрації менше 45 мл/хв і на фоні призначення інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину-II, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів) шляхом контролю рівня калію в крові (особливо при зміні призначеної терапії), калію в дієті, призначення препаратів, що зв'язують калій (біндерів). Інгібітори НЗКТГ-2 знижують ризик розвитку гіперкаліємії;
- моніторингування розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, зниження показника на менш ніж 30 % не є підставою для корекції терапії. При зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на більш ніж 30 % слід виключити гіповолемію, коригувати дозу призначених діуретиків, виключити прийом нефротоксичних

препаратів, виключати можливі причини погіршення функції нирок та розглянути необхідність зменшення доз чи відміни препаратів, які можуть підвищувати рівень калію (інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину-II, сакубітрилу/валсартану, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів) та/або призначення калієвих біндерів;

- моніторингування прогресування захворювання шляхом контролю розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, альбумінурії та в окремих випадках рівня натрійуретичних пептидів (NT-proBNP).

Запропоновані діагностичні та терапевтичні підходи дозволять значно знизити смертність та серцево-судинну захворюваність, покращити якість життя у хворих з кардіоренально-метаболічними захворюваннями.

Мультидисциплінарна група експертів:

Маньковський Б. М.

доктор медичних наук, професор, член-кор.
Національної академії медичних наук України,
завідувач кафедри діабетології

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

Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України

<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Більченко О. В.

доктор медичних наук, професор, завідувач
кафедри кардіології, терапії та нефрології

Харківська медична академія
післядипломної освіти

<https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

Власенко М. В.

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри ендокринології з курсом
післядипломної підготовки лікарів

Вінницький медичний інститут ім. М. І. Пирогова

<https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

Зінич О. В.

доктор медичних наук, лікар-ендокринолог
вищої категорії, завідувачка відділу вікової
ендокринології та клінічної фармакології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України»

<https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Іванов Д. Д.

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри нефрології
та нирково-замісної терапії

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

<https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Іркін О. І.

доктор медичних наук, провідний
науковий співробітник

ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної
медицини ім. академіка М. Д. Стражеска»
НАМН України»

<https://orcid.org/0000-0001-7597-5193>

Комісаренко Ю. І.

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри ендокринології,
заслужений лікар України

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця

<https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Кушніренко С. В.

кандидат медичних наук, професор
кафедри нефрології та нирково-замісної терапії,
декан терапевтичного факультету

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

<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>

Лутай Я. М.

доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії

ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. академіка
М. Д. Стражеска» НАМН України»
<https://orcid.org/0000-0002-1776-8003>

Мищенко Л. А.

доктор медичних наук, завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології

ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної
медицини ім. академіка М. Д. Стражеска» НАМН
України»
<https://orcid.org/0000-0001-5484-854X>

Перцева Н. О.

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри ендокринології

Дніпровський державний медичний університет
<https://orcid.org/0000-0002-5828-6270>

Процюк О. В.

доктор медичних наук, доцент,
завідувачка кафедри сімейної медицини
та амбулаторно-поліклінічної допомоги

Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0002-5038-3375>

Саєнко Я. А.

кандидат медичних наук,
науковий співробітник

Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії
МОЗ України
<https://orcid.org/0000-0001-9106-9844>

Смірнов І. І.

кандидат медичних наук, доцент,
завідувач ендокринологічним відділенням

Обласна клінічна лікарня
«Центр екстреної медичної допомоги
та медицини катастроф»

Соколова Л. К.

доктор медичних наук,
лікар-ендокринолог вищої категорії,
завідувачка відділу діабетології

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка
Національної академії
медичних наук України»
<https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Урбанович А. М.

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри ендокринології

Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Юзвенко Т. Ю.

доктор медичних наук, професор

Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України
<https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Ягенський А. В.

доктор медичних наук, професор,
керівник Волинського обласного центру
кардіоваскулярної патології,
професор кафедри сімейної медицини

Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0001-5610-0367>

Література

- Agarwal R, Filipatto G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*; 2021 Nov 22. Online ahead of print <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45, S144-s174.
- American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45, S83-s96.
- American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45, S113-s124.
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;44, S125-s143.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373: 1849-1860.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-2229.
- Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;140:1569-1577.
- Bhatt DL, Brinton EA, Miller M, et al. 4-LB: substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE-IT DIABETES. *Diabetes*. 2020; 69:4-LB.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:1169-1180.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129-139.

14. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117–128.
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–1435.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease surveillance system—United States; <https://nccd.cdc.gov/CKD/>. Accessed 19 November 2019.
17. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, Knoll GA, Muntner P, Pecoits-Filho R, Sarnak MJ, Tobe SW, Tomson CRV, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Mann JFE. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3):559–569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203.
18. Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol.* 2016;8:61–81.
19. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364:1104–1115.
20. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, Mendu ML, Miller WG, Moxey-Mims MM, Roberts GV, St Peter WL, Warfield C, Powe NR. A unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKFAS task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2021 Sep 22. S0272-6386(21)00828-3 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.003>. Epub ahead of print. PMID: 34563581.
21. Diabetes Prevention Program Research Group, Ratner R, Goldberg R. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2005;28:888–894.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–1289.
23. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011;6:9–20.
24. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26:107–139.
25. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–130.
26. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to control cardiovascular risk in Diabetes) lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care.* 2011;34:S107–S108.
27. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347, f4533.
28. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529–1539.
29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: e285–e350.
30. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22:753–762.
31. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
32. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392: 1519–1529.
33. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–851.
34. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition www.diabetesatlas.org Accessed 01 August 2022
35. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23:1–87.
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374:1321–1331.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
38. Kidney, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98, s1–s115
39. Li Shen, Pardeep Singh Jhund, Kieran Francis Docherty, Muthiah Vaduganathan, Mark Colquhoun Petrie, Akshay Suvas Desai, Lars Køber, Morten Schou, Milton Packer, Scott David Solomon, Xingwei Zhang, John Joseph Valentine McMurray. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*, 2022, 43, 27, 2573–2587.
40. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
41. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
43. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2012;35:1897–1901.
44. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148–158.
45. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
46. Michos ED, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:1578–1580.
47. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—a position statement from the heart failure Association of the European Society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584–603.
48. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation.* 2019;140:1463–1476.
49. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
50. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845–854.
51. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28: 2263–2274.

52. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626–635.
53. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424.
54. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385:1531–1533.
55. Papaetis GS. Liraglutide therapy in a prediabetic state: rethinking the evidence. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16:699–715.
56. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
57. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>. Online ahead of print.
58. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:488–496.
59. STOP-NIDDM Trial Research Group, Chiasson JL, Josse RG, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072–2077.
60. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143: e254–e743.
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–334.
62. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71, e127.
63. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
64. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
65. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136: e137–e161.
66. Yehuda Handelsman, John E. Anderson, George L. Bakris, Christie M. Ballantyne, Joshua A. Beckman, Deepak L. Bhatt, Zachary T. Bloomgarden, Biykem Bozkurt, Matthew J. Budoff, Javed Butler, Samuel Dagogo-Jack, Ian H. de Boer, Ralph A. DeFronzo, Robert H. Eckel, Daniel Einhorn, Vivian A. Fonseca, Jennifer B. Green, George Grunberger, Chris Guerin, Silvio E. Inzucchi, Paul S. Jellinger, Mikhail N. Kosiborod, Pamela Kushner, Norman Lepor, Christian W. Mende, Erin D. Michos, Jorge Plutzky, Pam R. Taub, Guillermo E. Umpierrez, Muthiah Vaduganathan, Matthew R. Weir. DCRM Multispecialty Practice Recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. *Journal of Diabetes and Its Complications* 36 (2022) 108101.
67. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
68. Zoungas S, de Boer IH. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16: 631–633.

Consensus for the management of patients with type 2 diabetes in combination with cardiorenal diseases

Mankovsky B. M., Bilchenko O. V., Zynych O. V., Ivanov D. D., Irkin O. I., Komisarenko Yu. I., Kushnirenko S. V., Lutay Ya. M., Mishchenko L. A., Pertseva N. O., Protsiuk O. V., Saenko Ya. A., Smirnov I. I., Sokolova L. K., Urbanovych A. M., Yuzvenko T. U., Yagensky A. V.

Abstract

Diabetes mellitus is a global medical and social problem due to the ever-increasing number of people suffering from this disease and the high risk of developing disabling micro- and macrovascular and neurological complications, which leads to a significant increase in mortality and a reduction in the life expectancy of patients. On the other hand, both diabetes and chronic kidney disease lead to a two-fold increase in the risk of cardiovascular disease, and in the case of the combined development of diabetes and kidney damage, the cardiovascular risk increases even more (Virani et al., 2021).

At the same time, the approaches to the therapy of these patients often differ among doctors of different specialties. Thus, endocrinologists pay the greatest attention to the correction of metabolic disorders, cardiologists to changes in hemodynamic indicators, nephrologists to the state of kidney function, while in many cases there is no general approach to the management of such patients.

Taking into account the multidisciplinary nature of the problem of diabetes, we consider it necessary to create general recommendations of specialists in various fields of medicine for the treatment of patients with type 2 diabetes and cardiorenal diseases, which would be based on the results of modern large multicenter clinical studies conducted from the positions and according to the requirements of leading European and world scientific societies, which would take into account the medical, organizational and socio-economic realities of our country, would be possible for doctors of various specialties in different regions of the country to perform. In order to develop such recommendations, a group of experts representing this Consensus was created under the auspices of the Ukrainian Diabetes Association.

The main goal of these recommendations is to prevent new cases of atherosclerotic cardiovascular diseases, the development and progression of heart failure, and chronic kidney disease through the use of modern therapeutic options.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular diseases, kidney diseases, prediabetes, prevention.

Емпагліфлозин і зниження ризику нефролітіазу: потенційно нова роль для інгібітору НЗКТГ-2?

Пріядаршині Баласубраманян, Крістоф Ваннер,
Жоао Педро Феррейра, Анн Перніл Офстад, Амелі Елзаессер,
Бернард Зінман, Сільвіо Е. Інзуччі

Резюме

Обґрунтування: Цукровий діабет є фактором ризику нефролітіазу. Недавнє обсерваційне дослідження показало, що у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу використання інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) було пов'язано з нижчим (на 49 %) ризиком нефролітіазу порівняно з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).

Мета: ми вивчили зв'язок між нефролітіазом та застосуванням інгібітору НЗКТГ-2 емпагліфлозину, використовуючи наявні дані рандомізованих клінічних досліджень.

Методи: ми об'єднали дані щодо 15 081 пацієнта із ЦД 2-го типу, рандомізованого до групи емпагліфлозину ($n = 10\,177$) або плацебо ($n = 4904$) під час 20 випробувань фази I-IV, включаючи велике дослідження результатів для серцево-судинної системи EMPA-REG OUTCOME. Випадки утворення каменів у сечовивідних шляхах були зареєстровані за допомогою попередньо визначених термінів MedRA. Також було проведено аналіз чутливості з використанням вужчого визначення. Коефіцієнти частоти (КЧ) та 95 % ДІ були розраховані з використанням оцінки відносного ризику, стратифікованої за дослідженням.

Результати: середня експозиція до досліджуваного препарату становила 543 дні (плацебо) та 549 днів (емпагліфлозин); у 183 пацієнтів виникали випадки уролітіазу під час подальшого спостереження (плацебо, 79; емпагліфлозин, 104), що відповідає річній частоті 1,01 проти 0,63 події/100 пацієнто-років у 2 відповідних групах. КЧ становив 0,64 (95 % ДІ, 0,48–0,86) на користь емпагліфлозину. Під час аналізу чутливості результати були подібними (КЧ, 0,62 [95 % ДІ, 0,45–0,85]).

Висновок: у порівнянні з плацебо терапія емпагліфлозином у пацієнтів із ЦД 2-го типу була пов'язана зі зниженням ризику утворення каменів у сечовивідних шляхах приблизно на 40 %. Базові механізми цього не встановлені, але можуть включати зміни літогенного профілю сечі. Спеціальні рандомізовані проспективні клінічні випробування є виправданими для підтвердження цих початкових спостережень у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього.

Ключові слова: нефролітіаз, інгібітори НЗКТГ-2, емпагліфлозин, діабет 2-го типу.

Priyadarshini Balasubramanian

Секція ендокринології та метаболізму,
Єльський медичний коледж, Нью-Хейвен,
СТ 06520-8056, США

Christoph Wanner

Університетська клініка Вюрцбурга,
Вюрцбург 97080, Німеччина

Anne Pernille Ofstad

Boehringer Ingelheim Norway KS, 1383 Аскер, Норвегія

Amelie Elsaesser

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
55218 Інгельхайм, Німеччина

Bernard Zinman

Дослідницький інститут
Луненфельда-Таненбаума,
лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто,
Торонто, ON M5G 1X5, Канада

Нефролітіаз є поширеною проблемою, глобальна поширеність якої становить до 15 % [1]. Протягом останніх кількох десятиліть показники зростали, ймовірно, внаслідок змін у харчуванні та способі життя. Після виникнення нефролітіазу частота рецидивів є високою: до 50 % пацієнтів відзначають другий епізод у майбутньому. Камені в сечовивідних шляхах можуть негативно впливати на функцію нирок і пов'язані з підвищеним ризиком хронічного захворювання нирок. У Сполученому Королівстві розрахункові щорічні витрати можуть досягати 324 млн фунтів стерлінгів [2], а в Сполучених Штатах цей показник наближається до 10 млрд доларів США [3]. Як наслідок, зростає потреба в ефективних профілактичних стратегіях. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є відомим фактором ризику нефролітіазу. Хоча зв'язок між цими двома станами до кінця не пояснений, гіперурикемія та гіперурикозурія у інсулінорезистентних пацієнтів з метаболічним синдромом можуть відігравати ключову роль.

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) — це новий клас глюкозознижувальних засобів, що продемонстрував значну користь для серцево-судинної системи та нирок у великих клінічних випробуваннях за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також серцевою недостатністю та хронічним захворюванням нирок, незалежно від статусу діабету. Нещодавно в обсерваційному дослідженні за участю 24 290 осіб з ЦД 2-го типу, які отримували інгібітори НЗКТГ-2, Kristensen та співавт. повідомили про вражаюче відношення ризиків 0,51 (95 % ДІ, 0,37–0,71) для випадків нефролітіазу, а також 0,68 (95 % ДІ, 0,48–0,97) для рецидивуючого нефролітіазу в порівнянні з особами, які отримували агоністи рецепторів (АР) глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [4]. Ці дані, хоча й несподівані, були повністю ретроспективними, а отже, ймовірно, були схильні до упередженос-

ті. Тому ми намагалися вивчити зв'язок між нирковокам'яною хворобою та застосуванням інгібіторів НЗКТГ-2, використовуючи наявні дані рандомізованих контрольованих клінічних випробувань з використанням одного з представників цього класу — емпагліфлозину.

Методи

Загалом 15 081 пацієнт із 20 рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань фаз I-IV, включаючи велике дослідження наслідків для серцево-судинної системи EMPA-REG OUTCOME, було включено до цього аналізу. Об'єднані дані включали пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримували емпагліфлозин (у дозі 10 мг або 25 мг) (n = 10 177), або плацебо (n = 4904). Деталі та ідентифікатори ClinicalTrials.gov всіх включених досліджень були опубліковані раніше (див. Таблицю 1 у публікації Kinduryte Schorling та співавт. [5]). Ми фіксували випадки виникнення каменів у сечовивідних шляхах (уретролітіаз) як небажані явища, використовуючи попередньо визначені терміни MedDRA: нефролітіаз, ниркова колька, уретеролітіаз, конкремент у сечовому міхурі, конкремент у сечовивідних шляхах, конкремент в уретрі та нефрокальциноз (MedDRA версії M212). В рамках аналізу чутливості ми оцінили вужче визначення, виключаючи терміни ниркова колька та нефрокальциноз.

Для коригування відмінностей в експозиції до препарату фіксувалась частота та 95 % ДІ на 100 пацієнто-років за методом Клоппера-Пірсона. Для порівняння між емпагліфлозином і плацебо коефіцієнти частоти (КЧ) і 95 % ДІ були розраховані за методом Кохрана-Мантеля-Хензеля з використанням оцінки відносного ризику, стратифікованої за дослідженнями. КЧ та

João Pedro Ferreira

Université de Lorraine, Centre d'Investigation
Clinique-Plurithématique Inserm CIC-P 1433, 54500 Нансі,
Франція Inserm U1116, CHRU Нансі Брабуа, Франція;

Unic@RISE, Кафедра хірургії та фізіології,
Медичний факультет, Університет Порту,
Порту, Португалія

Silvio E. Inzucchi

Секція ендокринології та метаболізму, Єльський
медичний коледж, Нью-Хейвен, СТ 06520-8056, США

Для кореспонденції: Priyadarshini Balasubramanian,
MD, Yale School of Medicine, 333 Cedar Street, PO
208020, New Haven, CT 06520, USA.
Email: priyadarshini.balasubramanian@yale.edu.

Ді графічно представлені на діаграмі щодо загальної досліджуваної популяції.

Описова статистика (безперервні змінні як середнє значення та стандартне відхилення (СВ); категоріальні змінні як абсолютна та відносна частоти) вихідних даних пацієнтів із вперше діагностованою нирковокам'яною хворобою та без неї під час подальшого спостереження надається для кожної схеми лікування (плацебо або емпагліфлозин 10/25 мг).

Результати

Медіана експозиції до досліджуваного препарату становила 543 дні (плацебо) та 549 днів (емпагліфлозин 10/25 мг); 46,5 % пацієнтів (n = 7020) брали участь у дослідженні EMPA-REG OUTCOME, де середня тривалість лікування становила 2,6 роки. Вихідні характеристики учасників дослідження та клінічні особливості пацієнтів із випадками нефролітіазу/без них під час дослідження наведені в Таблиці 1. Серед пацієнтів було більше осіб азіатського походження з діагностованою гіпертонією, які отримували протиподагричні препарати, тоді як застосування діуретиків було порівнянним. Загалом у 9 пацієнтів (3 у групі плацебо, 6 у групі емпагліфлозину 10/25 мг) були зареєстровані випадки ниркових каменів під час вихідного візиту, і лише у 1 з них спостерігався рецидив під час спостереження. Загалом у 183 пацієнтів під час подальшого спостереження (79 у групі плацебо, 104 в об'єднаній групі емпагліфлозину) спостерігалася частота випадків 1,01 проти 0,63 на 100 пацієнто-років у групах плацебо та емпагліфлозину відповідно (Рис. 1). КЧ становив 0,64 (95 % ДІ, 0,48–0,86) на користь емпагліфлозину. Під час аналізу чутливості, після обмеження повідомлень про небажані явища згідно 5 характеристикам (нефролітіаз, уретеролітіаз, конкремент у сечовому міхурі, конкремент у сечовивідних шляхах та конкремент в уретрі), результати були подібними (КЧ, емпагліфлозин проти плацебо 0,62 % ДІ, 0,45–0,85)].

Обговорення

Нещодавно опубліковані дані вказують на те, що терапія інгібіторами НЗКТГ-2 пов'язана зі зниженим ризиком нефроліті-

азу, принаймні в порівнянні з терапією АР ГПП-1. Ми підтверджуємо ці результати у великому наборі даних, що охоплює понад 15 000 пацієнтів з ЦД 2-го типу, рандомізованих до групи емпагліфлозину або плацебо, як правило, на фоні різноманітних схем глюкозознижувальної терапії.

Приблизно від 75 % до 80 % всіх ниркових каменів складаються з солей кальцію, зазвичай оксалату кальцію і рідше фосфату кальцію, а решта 20–25 % — з сечової кислоти, струвиту або цистину. Аномальні концентрації літогенних речовин у сечі разом зі зниженням сечовиділення сприяє кристалізації каменеутворювальних солей. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні інгібіторів НЗКТГ-2 є збільшення швидкості сечовиділення внаслідок осмотичного діурезу від глюкозурії та натрійурезу та подальших змін у концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200–400 мл/д на початку лікування інгібіторами НЗКТГ-2 [6] і, швидше за все, супроводжується пропорційним збільшенням перорального споживання рідини. Хоча натрійурез є тимчасовим і швидко скасовується під дією компенсаторних механізмів, глюкозурія і, відповідно, осмотичний діурез, зберігаються під час лікування, навіть якщо концентрація глюкози в крові є в межах норми.

Інгібування НЗКТГ-2 також може здійснювати непрямий вплив на кістковий і мінеральний метаболізм, і деякі з них інтуїтивно не пов'язані зі зниженням ризику уролітіазу. Наприклад, підвищена наявність натрію в ниркових каналцях модулює реабсорбцію нефронами як кальцію, так і фосфату. Знижене поглинання кальцію та підвищене поглинання фосфату нирками призводить до збільшення екскреції кальцію з сечею [7] і низької концентрації фосфату в сечі [7]. Високий вміст кальцію в сечі на фоні гіпоцитратурії та малого об'єму сечі сприяє перенасиченню та кристалізації оксалату кальцію та рідше фосфату кальцію, що призводить до утворення каменів у нирках. Інгібітори НЗКТГ-2 також пов'язані зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові внаслідок збільшення екскреції уратів [8]. Однак гіперурикозурія сама по

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів у групах лікування плацебо та емпагліфлозином за виникненням літіазу сечовивідних шляхів під час спостереження

Параметр	Виникнення літіазу сечовивідних шляхів		Відсутність літіазу сечовивідних шляхів	
Вік, роки, середнє значення (СВ)	Плацебо (n = 79)	Об'єднані дози емпагліфлозину (n = 104)	Плацебо (n = 4825)	Об'єднані дози емпагліфлозину (n = 10 073)
Вік, роки, середнє значення (СВ)	59,5 (10,2)	59,6 (9,1)	60,6 (9,8)	60,3 (9,7)
Вікова група, роки, n (%)				
	57 (72,2)	75 (72,1)	3140 (65,1)	6564 (65,2)
65 до < 75	18 (22,8)	24 (23,1)	1359 (28,2)	2863 (28,4)
75 до < 85	4 (5,1)	5 (4,8)	314 (6,5)	625 (6,2)
≥85	0	0	12 (0,2)	21 (0,2)
Жіноча стать, n (%)	24 (30,4)	25 (24,0)	1761 (36,5)	3623 (36,0)
ІМТ, кг/м ² , середнє значення (СВ)	31,54 (5,21)	30,97 (5,72)	30,36 (5,53)	30,47 (5,60)
Вихідний ІМТ, кг/м², n (%)				
<25	8 (10,1)	19 (18,3)	799 (16,6)	1615 (16,0)
25 до < 30	24 (30,4)	26 (25,0)	1643 (34,1)	3370 (33,5)
30 до < 35	27 (34,2)	33 (31,7)	1398 (29,0)	2985 (29,6)
≥35	20 (25,3)	26 (25,0)	964 (20,0)	2064 (20,5)
Дані відсутні	0	0	21 (0,4)	39 (0,4)
Раса, n (%)				
Європеїдна	47 (59,5)	71 (68,3)	2997 (62,1)	6531 (64,8)
Монголоїдна	29 (36,7)	28 (26,9)	1318 (27,3)	2573 (25,5)
Негроїдна	3 (3,8)	5 (4,8)	276 (5,7)	507 (5,0)
Інша	0	0	51 (1,1)	101 (1,0)
Дані відсутні	0	0	183 (3,8)	361 (3,6)
Регіон, n (%)				
Європа	18 (22,8)	26 (25,0)	1803 (37,4)	3926 (39,0)
Азія	28 (35,4)	27 (26,0)	1392 (28,8)	2701 (26,8)
Північна Америка	25 (31,6)	32 (30,8)	1032 (21,4)	2187 (21,7)
Латинська Америка	6 (7,6)	16 (15,4)	468 (9,7)	992 (9,8)
Африка/Близький Схід	2 (2,5)	3 (2,9)	130 (2,7)	267 (2,7)
Час з моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, n (%)				
≤1 рік	5 (6,3)	7 (6,7)	254 (5,3)	609 (6,0)
1-5 років	16 (20,3)	22 (21,2)	1061 (22,0)	2194 (21,8)
Більше 5 років	58 (73,4)	75 (72,1)	3495 (72,4)	7239 (71,9)
Дані відсутні	0	0	15 (0,3)	31 (0,3)
рШКФ, мл/хв/1,73 м ² , середнє значення (СВ)	74,6(19,6)	78,6 (20,6)	81,0(21,0)	82,4(20,2)

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів у групах лікування плацебо та емпагліфлозином за виникненням літіазу сечовивідних шляхів під час спостереження (продовження)

Параметр	Виникнення літіазу сечовивідних шляхів		Відсутність літіазу сечовивідних шляхів	
Вік, роки, середнє значення (СВ)	Плацебо (n = 79)	Об'єднані дози емпагліфлозину (n = 104)	Плацебо (n = 4825)	Об'єднані дози емпагліфлозину (n = 10 073)
Вихідна група рШКФ, мл/хв/1,73 м², n (%)				
≥90	22 (27,8)	34 (32,7)	1911 (39,6)	4143 (41,1)
60 до < 90	37 (46,8)	51 (49,0)	2086 (43,2)	4426 (43,9)
45 до < 60	13 (16,5)	11 (10,6)	506 (10,5)	992 (9,8)
30 до < 45	7 (8,9)	7 (6,7)	270 (5,6)	438 (4,3)
	0	1 (1,0)	52 (1,1)	70 (0,7)
Дані відсутні	0	0	0	4 (<0,1)
Категорії співвідношення альбумін/креатинін, n (%)				
Норма	49 (62,0)	58 (55,8)	3112 (64,5)	6693 (66,4)
Мікроальбумінурія	22 (27,8)	37 (35,6)	1234 (25,6)	2485 (24,7)
Макроальбумінурія	7 (8,9)	7 (6,7)	428 (8,9)	778 (7,7)
Дані відсутні	1 (1,3)	2 (1,9)	51 (1,1)	117 (1,2)
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	67 (84,8)	93 (89,4)	3887 (80,6)	7920 (78,6)
Літіаз сечовивідних шляхів в анамнезі, n (%)	0	1 (1,0)	3 (0,1)	5 (<0,1)
Вихідне застосування будь-яких діуретиків, n (%)	19 (24,1)	38 (36,5)	1641 (34,0)	3311 (32,9)
Вихідне застосування петльового діуретика, n (%)	3 (3,8)	9 (8,7)	485 (10,1)	900 (8,9)
Вихідне застосування протиподагричних засобів, n (%)	8 (10,1)	13 (12,5)	247 (5,1)	444 (4,4)
Вихідне застосування інсуліну, n (%)	31 (39,2)	48 (46,2)	1801 (37,3)	3462 (34,4)
Вихідне застосування сульфонілсечовини, n (%)	38 (48,1)	43 (41,3)	1478 (30,6)	2940 (29,2)

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЦД — цукровий діабет.

собі не пов'язана з підвищеним ризиком нефролітіазу. Основною детермінантою кристалізації та преципітації сечової кислоти (що також може служити причиною утворення каменів оксалату кальцію) є низький рН сечі. Кристали сечової кислоти краще розчиняються в лужному середовищі, таким чином запобігаючи утворенню каменів навіть у пацієнтів з високим вмістом уратів в сечі [9]. Насправді, експерименти на тваринах продемонстрували збільшення екскреції бікарбонатів із сечею та підви-

щення рН сечі після інгібування НЗКТГ-2 [10]. Насамкінець, гіпоцитратурія є ще одним поширеним порушенням метаболізму, яке спостерігається у 20–60 % пацієнтів з нефролітіазом. Цитрат сечі інгібує перенасичення та кристалізацію солей кальцію. Крім того, цитрат підвищує рН сечі і знижує концентрацію кальцію в сечі, утворюючи комплекси з іонами кальцію в сечі, що робить її в цілому менш літогенною. Нещодавні дослідження також показали, що терапія дапагліфлозином, ще одним ін-

гібітором НЗКТГ-2, призводить до значного збільшення виведення цитрату з сечі [11].

Таким чином, вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на схильність до утворення каменів у сечовивідних шляхах виглядає комплексним. Хоча будь-яке збільшення сечовиділення через осмотичний діурез може запобігти уrolітіазу, це може врівноважуватись впливом на реабсорбцію кальцію та уратів в сечі, що може сприяти утворенню каменів. Необхідно також розглянути можливі переваги, опосередковані змінами в реабсорбції цитратів та бікарбонатів у сечі.

Хоча це дослідження включало велику кількість пацієнтів із відносно тривалим спостереженням, наш аналіз має деякі обмеження. Він був апостеріорним, і визначення уrolітіазу ґрунтувалося на небажаних явищах, повідомлених дослідниками та не підтверджених переглядом медичних карт пацієнтів.

Крім того, оскільки лише у 1 пацієнта спостерігався рецидив уrolітіазу, ми не можемо зробити будь-який висновок щодо запобігання подіям у пацієнтів із попереднім анамнезом. Нарешті, зразки сечі не були доступні в жодному з досліджень,

тому метаболічний аналіз щодо змін у профілі ризику утворення каменів не міг бути виконаний.

На закінчення, ми продемонстрували, що застосування емпагліфлозину було пов'язано зі зниженням ризику розвитку нирковокам'яної хвороби приблизно на 40 % порівняно з плацебо. Навіть при використанні більш суворого визначення, виключаючи ниркову кольку (що є суб'єктивним станом) та нефрокальциноз (що є тубулоінтерстиціальним захворюванням з іншою патофізіологією), результати залишалися незмінними. Ці дані розширюють попередні спостереження Kristensen et al. [4]. Ця потенційна додаткова користь інгібування НЗКТГ-2 визначається в порівнянні з плацебо в широкому спектрі схем глюкозознижувальної терапії, що використовувались у випробуваннях, включених у цю статтю, а не лише в порівнянні з терапією АР ГПП-1, як описано Kristensen et al [4]. Тепер потрібні спеціальні рандомізовані проспективні клінічні випробування, щоб підтвердити ці початкові спостереження у пацієнтів як з ЦД 2-го типу, так і без нього. Крім того, необхідно

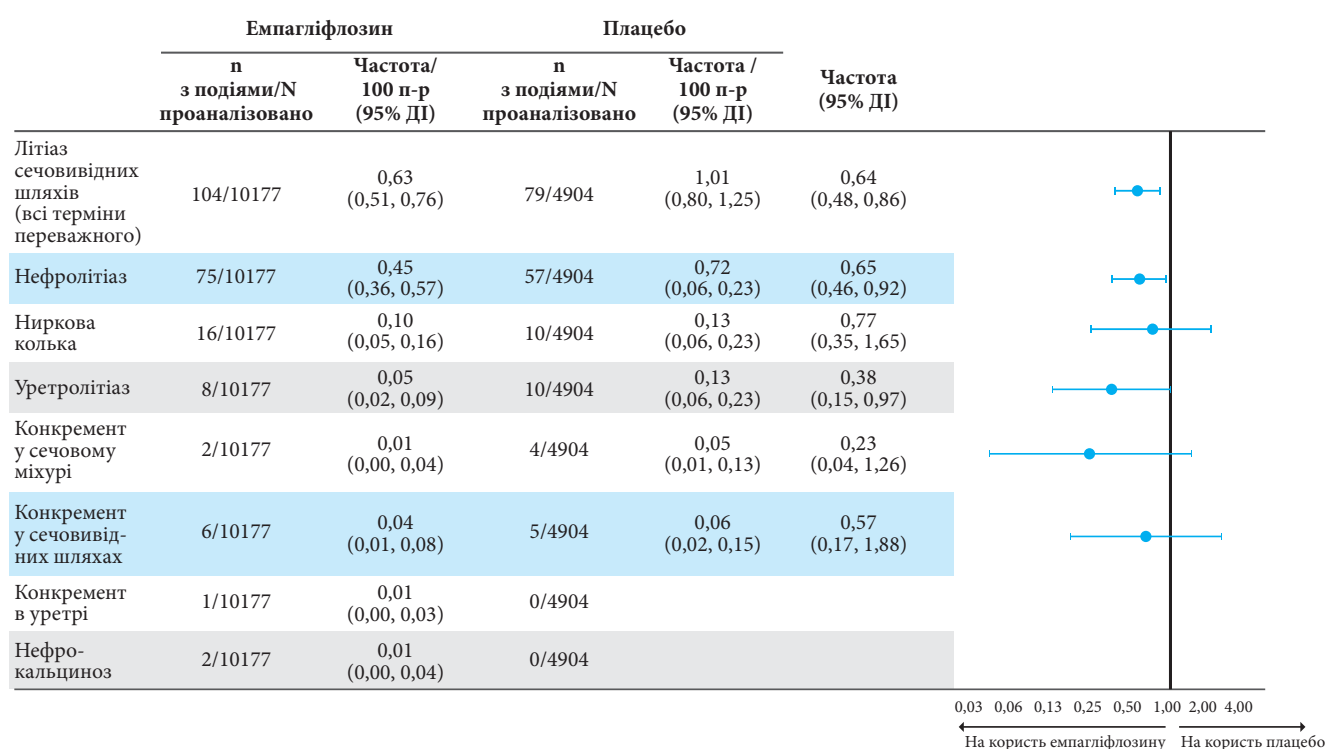


Рис. 1. Коефіцієнти частоти літіазу сечовивідних шляхів при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо у 15 081 пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу

провести подальші дослідження літогенного профілю сечі в каменеутворювачах після інгібування H3KTT-2, щоб отримати уявлення про точні базові механізми.

Подяки

Автори несли повну відповідальність за весь зміст та редакційні рішення, були задіяні на всіх етапах розробки та затвердили остаточну версію. Графічну допомогу за фінансової підтримки Boehringer Ingelheim надав Джонатон Гіббс, Elevate Scientific Solutions.

Фінансова підтримка

Дослідження, включені в об'єднаний набір даних, фінансувалися Boehringer Ingelheim або Boehringer Ingelheim & Eli Lilly and Company Diabetes Alliance.

Внески авторів

П.Б., С.Е.І., А.П.О. та А.Е. склали рукопис. А.Е. виконала статистичний аналіз. Усі автори були залучені та зробили внесок у розробку остаточного рукопису, а також схвалили його остаточну версію.

Доступність даних

Спонсор клінічних випробувань (Boehringer Ingelheim) зобов'язується відповідально публікувати звіти про клінічні дослідження, пов'язані клінічні документи та дані клінічних досліджень на рівні пацієнта. Набори даних, проаналізовані під час поточного дослідження, доступні в архіві Boehringer Ingelheim (<https://trials.boehringer-ingelheim.com/>). Дослідники можуть подавати запити через вебсайт Boehringer Ingelheim.

Розкриття

П.Б. не заявляє про жодний конфлікт інтересів. К.В. отримав фінансову підтримку від AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme. Ж.П.Ф. є консультантом Boehringer Ingelheim. А.П.О. та А.Е. є співробітниками

Boehringer Ingelheim. Б.З. отримав фінансову підтримку від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, NovoNordisk та Sanofi. С.Е.І. працював консультантом, доповідачем або членом керівних комітетів клінічних випробувань для Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, NovoNordisk, Lexicon Pharmaceuticals, Merck, Pfizer, vTv Therapeutics, Esperion та Abbott.

Вперше опубліковано: Priyadarshini Balasubramanian, Christoph Wanner, João Pedro Ferreira, Anne Pernille Ofstad, Amelie Elsaesser, Bernard Zinman, Silvio E Inzucchi. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 107, Issue 7, July 2022, Pages e3003–e3007, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac154>

Опубліковано відповідно до умов некомерційної ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Література

1. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16008.
2. Geraghty RM, Cook P, Walker V, Somani BK. Evaluation of the economic burden of kidney stone disease in the UK: a retrospective cohort study with a mean follow-up of 19 years. *BJU Int*. 2020;125[4]:586–594.
3. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol*. 2014;66[4]:724–729.
4. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottgard A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021;64[7]:1563–1571.
5. Kinduryte Schorling O, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev H. Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2020;37[8]:3463–3484.
6. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25[7]: 2041–2043.
7. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk. *Front Pharmacol*. 2018;9:1517.
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. H3KTT-2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316[1]:F173–F185.
9. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011;9[3–4]:207–217.
10. Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the H3KTT-2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;319[4]:F712–F728.
11. Bletsa E, Filippas-Dekouan S, Kostara C, et al. Effect of dapagliflozin on urine metabolome in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106[5]: 1269–1283.

Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: a potential new role for SGLT2 inhibition?

Priyadarshini Balasubramanian, Christoph Wanner, João Pedro Ferreira, Anne Pernille Ofstad, Amelie Elsaesser, Bernard Zinman, Silvio E Inzucchi

Abstract

Context. Diabetes mellitus is a risk factor for nephrolithiasis. A recent observational study found that in patients with type 2 diabetes (T2D), SGLT2 inhibitor use was associated with a 49% lower risk of nephrolithiasis compared with GLP-1 receptor agonists.

Objective. We examined the association between nephrolithiasis and the SGLT2 inhibitor empagliflozin, using existing data from randomized clinical trials.

Methods. We pooled data from 15 081 T2D patients randomized to empagliflozin (n = 10 177) or placebo (n = 4904) from 20 phase I-IV trials, including the large cardiovascular outcome trial, EMPA-REG OUTCOME. Incident urinary tract stone events were captured using a predefined collection of MedRA terms. A sensitivity analysis using a narrower definition was also performed. Incidence rate ratios (IRR) and 95% CIs were calculated using the relative risk estimate, stratified by study.

Results. The median exposures to study drug were 543 days (placebo) and 549 days (empagliflozin); 183 patients experienced an incident urolithiasis during follow-up (placebo, 79; empagliflozin, 104), yielding annual incidence rates of 1.01 vs 0.63 events/100 patient-years in the 2 respective groups. The IRR was 0.64 (95% CI, 0.48-0.86), in favor of empagliflozin. In the sensitivity analysis, the results were similar (IRR, 0.62 [95% CI, 0.45-0.85]).

Conclusion. Compared with placebo, empagliflozin therapy was associated with an approximate 40% reduced risk of urinary tract stone events in T2D patients. The underlying mechanisms are unknown but may involve altered lithogenic profile of the urine. Dedicated randomized prospective clinical trials are warranted to confirm these initial observations in patients with and without T2D.

Keywords: nephrolithiasis, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, type 2 diabetes mellitus.

Місце інгібіторів ДПП-4 у терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

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

Резюме

Сучасна фармакологія пропонує досить широкий спектр антидіабетичних препаратів. Серед них дуже важливими лікарськими засобами є такі, що впливають на діяльність інкретинів (групи метаболічних гормоноподібних речовин, що виділяються після прийому їжі та виконують функції зниження рівня глюкози в крові). До цієї групи належать два основних класи речовин із доведеним терапевтичним ефектом при цукровому діабеті 2-го типу: агоністи рецепторів інкретинів, в першу чергу глюкагоно-подібного пептиду 1, та інгібітори ферментів, що руйнують інкретини, головними представниками яких є інгібітори дипептидил-пептидази-4 (ДПП-4). У багатьох дослідженнях переконливо продемонстровано, що інгібітори ДПП-4 мають, окрім антидіабетичного, ще й ендотеліопротекторний, капіляростабілізуючий ефекти та інші спектри терапевтичної активності, які, до речі, пов'язані не тільки з механізмами, опосередкованими глюкагоно-подібним пептидом-1. У останньому спільному консенсусі Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету щодо менеджменту гіперглікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу інгібітори ДПП-4 виступають потужною і безпечною групою пероральних цукрознижувачих препаратів, яка може застосовуватися як у пацієнтів без серцево-судинної та ниркової патології, так і у складі комбінованої терапії з агоністами глюкагон-подібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інгібітори дипептидилпептидази 4, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2.

Вступ

Мабуть, кожен лікар пам'ятає схему з підручника патологічної фізіології, що демонструє баланс регуляції обміну вуглеводів, порушений при цукровому діабеті 2-го типу, у вигляді терезів, на одній частині яких знаходиться інсулін, а на іншій — контрінсулярні гормони. Терапія цукрового діабету 2-го типу часто спрямована не тільки й не стільки на зменшення дії контрінсулярних фізіоло-

гічно активних речовин, а й на підвищення утворення власного інсуліну, відносна недостатність якого спостерігається при цьому захворюванні. Сучасна фармакологія пропонує досить широкий спектр препаратів із подібними та додатковими функціями. Серед них дуже важливими лікарськими засобами є такі, що впливають на діяльність інкретинів (групи метаболічних гормоноподібних речовин, що виділяються після прийому їжі та виконують функції зниження рівня глю-

Саєнко Я. А.

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Нагібін В. С.

Відділ загальної та молекулярної патофізіології, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Маньковський Б. М.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра діабетології;

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

кози в крові). До цієї групи належать два основних класи речовин із доведеним терапевтичним ефектом при цукровому діабеті 2-го типу: агоністи рецепторів інкретинів, в першу чергу глюкагоно-подібного пептиду 1, та інгібітори ферментів, що руйнують інкретини, головними представниками яких є інгібітори дипептидил-пептидази-4, про які і піде мова у цьому огляді.

Важливою особливістю таких ліків є те, що вони дозволяють досить тривалий час підтримувати пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу без ін'єкційного інсуліну, перехід на який супроводжується рядом побічних ефектів, а також психологічним неприйняттям у багатьох людей. Крім цього препарати такого типу здійснюють ряд сприятливих впливів на коморбідні стани, такі як ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання тощо, які майже завжди супроводжують цукровий діабет 2-го типу та створюють високі ризики для успішного лікування та навіть загрозу життю пацієнтів. Вплив на перебіг супутніх захворювань здійснюється, зокрема, за рахунок покращення ендотеліальної дисфункції, зниження запальних явищ, захисту ендотелію, покращення мікроциркуляції. Саме тому сучасні рекомендації відводять важливе місце лікарським засобам, що пригнічують дипептидил-пептидазу-4, з огляду не тільки на контроль рівня глюкози у крові та рівня глікозильованого гемоглобіну, а й на супутні захворювання і стани та якість життя пацієнтів. Отже, що таке інгібітори дипептидил-пептидази-4 та яке їх місце у сучасній терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу?

Молекулярні механізми дії інгібіторів ДПП-4

Попри широке використання інгібіторів ДПП-4, як окремо, так і в комбінації з метформіном, механізми їх дії лишаються не до кінця з'ясованими. Їх винахід та впровадження у клінічну практику нерозривно пов'язані з вивченням діяльності локальної ендокринної системи кишківника, та зокрема, системи інкретинів. Інкретини — це речовини, що виділяються постпрандіально, у відповідь на надходження їжі, та мають на

меті знизити рівень глюкози у крові. Ця мета досягається стимуляцією секреції інсуліну та пригніченням виділення контрінсулярного гормону глюкагону. Їх ефект опосередкований наявністю специфічних до інкретинів рецепторів (асоційовані з G-протеїном) на бета клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози, від яких всередину клітин передається сигнал за класичним каскадом, що включає аденілатциклазу та цикло-АМФ. Основним представником інкретинів є глюкагоно-подібний пептид-1, що, не зважаючи на свою назву та механізм утворення (цей пептид є залишком молекули попередника глюкагону — проглюкагону), є антагоністом глюкагону, тобто справляє проінсулярний вплив. Глюкагоно-подібний пептид-1 в організмі підлягає розщепленню за допомогою фермента дипептидил-пептидази-4. Таким чином інгібування активності ДПП-4 зберігає глюкагоно-подібний пептид-1, підвищує його концентрацію, збільшує тривалість його дії й, таким чином, посилює утворення власного інсуліну та зменшує утворення контрінсулярних гормонів.

В той самий час у багатьох дослідженнях переконливо продемонстровано, що інгібітори ДПП-4 мають, окрім антидіабетичного, ще й ендотеліопротекторний, капіляростабілізуючий та інші спектри терапевтичної активності. Вони пов'язані не тільки з ефектами, опосередкованими глюкагоно-подібним пептидом-1. У діабетичних мишей була продемонстрована здатність вілдагліптину активувати саме на ендотеліоцитах кальцієвий канал під назвою Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 [1]. Через цей канал відбувається вхід кальцію всередину клітини, що, серед іншого, призводить до активації надзвичайно важливого ферменту протеїнкінази, що активується АМФ (AMP-activated protein kinase (AMPK)), що є молекулярною мішенню дії іншого надзвичайно важливого антидіабетичного препарату — метформіну. Все це разом дозволяє протидіяти утворенню активних форм кисню та іншим патологічним наслідкам гіперглікемії. Такий механізм призводить не тільки до зниження та контролю глікемії, але й безпосередньо пояснює кардіопротекторні властивості інгібіторів ДПП-4 за рахунок попередження та покращення перебігу ендотеліальної дисфункції.

Типовий патологічний процес запалення, що раніше розглядався, переважно, як гострий стан, протягом останніх років визначається ланкою патогенезу також і тих захворювань, що раніше не вважалися запальними, серед яких і цукровий діабет (особливо другого типу), і ожиріння, і гіпертензія та інші хронічні порушення. Запалення при цьому носить хронічний, затяжний та слабо виражений характер. Але будь-яке запалення включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, що можуть бути асоційовані з ушкодженою функцією ендотелію судин, так званою, ендотеліальною дисфункцією. Остання, відтак, є спільною ланкою патогенезу як цукрового діабету другого типу, так і його коморбідних станів, таких як, зокрема, ожиріння та серцево-судинні захворювання. Тим важливішою виглядає роль інгібіторів ДПП-4 у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом другого типу та супутніми патологіями.

Результати клінічних досліджень

Протягом останніх років була проведена досить велика кількість клінічних досліджень ефектів вілдагліптину як окремо, так і в комбінації з метформіном.

Результати досліджень вілдагліптину

A. Schiappacassa та співавтори досліджували цілий спектр параметрів, що невідкладно реагують на введення метформіну чи вілдагліптину. Одним з таких параметрів була постпрандіальна ліпідемія, що сама по собі є фактором ризику серцево-судинних подій. В дослідженні брали участь неліковані пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (індекс маси тіла більше 30 кг/м², всього 38 осіб віком від 19 до 50 років), які отримували збагачену ліпідами їжу та були рандомізовані за прийомом або метформіну, або вілдагліптину. Функція ендотелію у цьому дослідженні оцінювалася за допомогою відео-капіляроскопії та лазерного Допплер-флоуметра натще та через 30, 60, 120 і 180 хвилин після прийому збагаченої ліпідами дієти. Паралельно досліджувалися густина плазми крові, біомаркери запалення та окисного стресу, деякі гастро-інтестинальні пепти-

ди та метаболічний профіль пацієнтів. При відсутності різниці між параметрами учасників дослідження на його початку, були виявлені деякі незалежні ефекти метформіну та вілдагліптину. Зокрема, останній підвищував глюкагоно-подібний пептид 1, у порівнянні з метформіном, суттєво змінював рівень інсуліну та, очікувано, пригнічував активність ДПП-4. Вілдагліптин також попереджував постпрандіальні зміни мікроциркуляції та вазомоторики [2].

Ці дані узгоджуються із великим тайваньським дослідженням щодо впливу вілдагліптину на розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу, ожирінням та гострим коронарним синдромом чи інсультом в анамнезі. Було досліджено 3750 пацієнтів з страхової бази даних Тайваню, 1250 з яких отримували лікування вілдагліптином. Таке лікування, як показало статистичне дослідження, не асоціювалося із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда, інсульту чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Це опосередковано вказує на вазопротекторні властивості вілдагліптину та на відсутність необхідності не призначати його, чи переривати лікування ним, у разі наявності серцево-судинних подій в анамнезі пацієнта [3].

В ході трирічного японського постмаркетингового вивчення серцево-судинної ефективності та безпечності вілдагліптину в 3831 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу при середній тривалості лікування препаратом 2,7 років частота великих серцево-судинних подій становила 6 випадків на 1000 осіб в рік, що свідчить про високу толерантність до вілдагліптину та, відповідно, його безпечність у відношенні серцево-судинних захворювань [4].

Нарешті, ще одне подібне дослідження виявило, що у порівнянні з плацебо, вілдагліптин не має суттєвих ефектів на фракцію викиду лівого шлуночка, але призводить до підвищення об'єму лівого шлуночка у пацієнтів із серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка на тлі цукрового діабету другого типу, що, попри недостатню клінічну ясність, не асоціювалося зі збільшенням частоти серцево-судинних подій чи госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю [5].

Результати досліджень вілдагліптину в комбінації з метформіном

Велике світове дослідження в реальних умовах під назвою GUARD мало на меті дослідити ефективність та безпечність лікування як вілдагліптином окремо, так і його комбінацією з метформіном. Зокрема єгипетське крило цього дослідження, що включало 2786 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (з них 655 пацієнтів отримували тільки вілдагліптин, а 2131 — його комбінацію з метформіном) продемонструвало значне зниження кількості глікозильованого гемоглобіну HbA1c протягом 24 тижнів на 8,1 % та 8,4 % відповідно. При чому обидва методи лікування переносилися легко, що документувалося наявністю побічних ефектів та дій [6].

Подібні результати спостерігалися у єгипетських пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що перебували додатково й на інсуліновій терапії. Так на 12-й тиждень лікування рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c знизився на $1,3 \pm 0,9$ % ($p < 0,0001$) у групі, що отримували вілдагліптин та метформін та на $1,1 \pm 0,9$ % ($p = 0,0001$) у групі пацієнтів, що отримували тільки вілдагліптин; 27,1 % та 11,1 % пацієнтів, відповідно досягли рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c < 7 % [7].

Рандомізоване, подвійно-сліпе, паралельне дослідження VERIFY, що мало

на меті порівняти вплив на тривалість глікемії, яка оцінювалася за рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c, початкової терапії у нелікованих пацієнтів одразу комбінацією метформіну з вілдагліптином з класичним покроковим стартом терапії одним лише метформіном чи одним лише вілдагліптином. Дослідження виявило, що раннє застосування комбінованої терапії забезпечує більш значний та швидкий вплив на нормалізацію рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c, при чому такий ефект і тривав значно довше. Результати цього дослідження ставлять під певний сумнів правильність покрокового призначення терапії у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом другого типу, оскільки для прийняття рішення про подальше лікування у класичній схемі необхідно дочекатися декомпенсації вуглеводного обміну, а також через додаткову ендотеліопротекцію, яку забезпечує комбінована схема. Це перше рандомізоване клінічне дослідження, яке вивчало віддалені клінічні переваги ранньої комбінованої терапії. Статистично достовірно була показана ефективність швидшого зниження стартової гіперглікемії на подвійній терапії, яка супроводжувалася більш тривалою підтримкою адекватного функціонування β -клітин, хорошою переносимістю і змен-

Зниження глікованого гемоглобіну

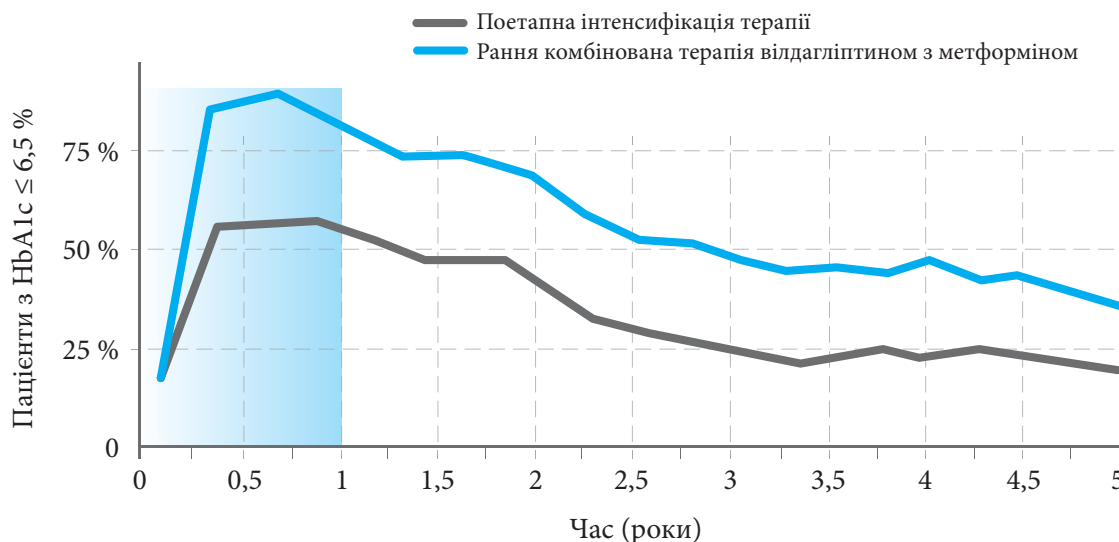


Рис. 1. Зниження глікованого гемоглобіну у пацієнтів в дослідженні VERIFY

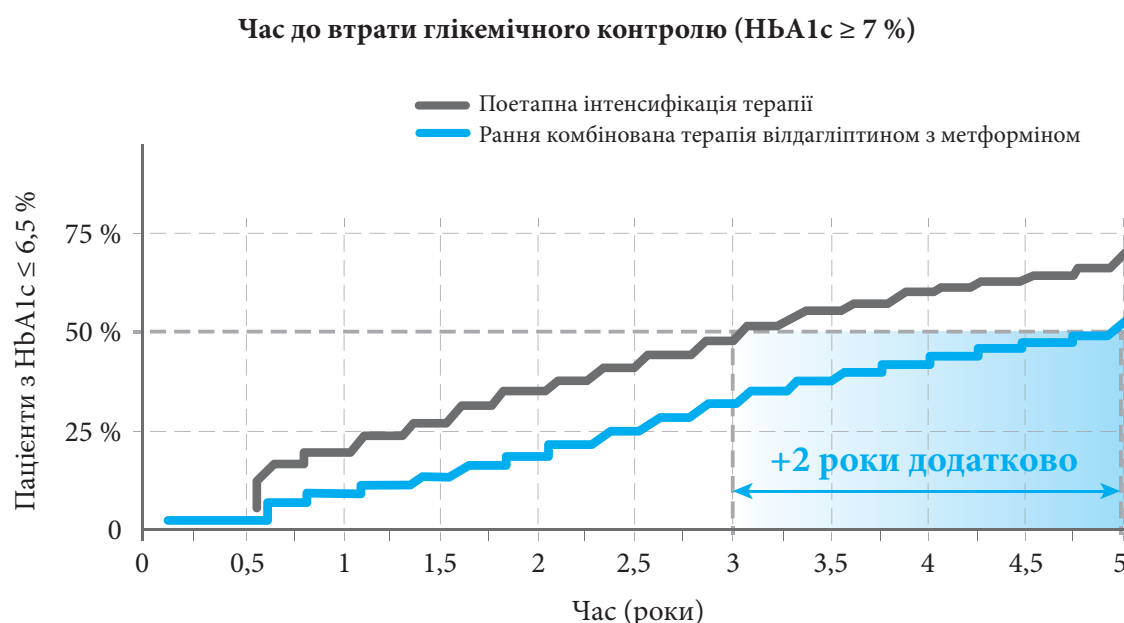


Рис. 2. Час до втрати глікемічного контролю ($HbA1c \geq 7\%$) у пацієнтів в дослідженні VERIFY

шенням ускладнень цукрового діабету.

Основним критерієм дослідження був час до невдачі терапії і необхідності переходу на інсулінотерапію. За першої невдачі терапії ($HbA1c > 7\%$, за двома вимірюваннями поспіль) пацієнтів першої групи переводили на терапію метформін + вілдагліптин, за повторної невдачі — переводили на інсулінотерапію. В пацієнтів другої групи (метформін + вілдагліптин) декомпенсацію ($HbA1c > 7\%$, за двома вимірюваннями поспіль) в подальшому також коригували інсулінотерапією, згідно локальних протоколів. У дослідженні VERIFY (NCT01528254) ранньої комбінованої терапії вілдагліптином (50 мг 2 рази/добу) і метформіном (1000–2000 мг/добу) була досягнута перинна кінцева точка із статистично значущим 49 % зменшенням відносного ризику (ВР) за часовим інтервалом до моменту настання неефективності комбінованої терапії (визначалася за рівнем $HbA1c \geq 7,0\%$ вимірюваного двічі з інтервалом 13 тижнів) в порівнянні з монотерапією метформіном (ВР 0,51; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,45–0,58; $p < 0,0001$) (рис. 1 та рис. 2).

Стратегія ранньої комбінованої терапії також показала нижчу частоту повторної невдачі, оцінювану в період, коли всі пацієнти отримували комбіноване лікування (ВР 0,74; 95% ДІ 0,63–0,86; $p < 0,0001$). У пацієнтів, що

отримували ранню комбінацію метформіну з вілдагліптином, відзначалися нижчі рівні $HbA1c$ ($< 6,0\%$; $< 6,5\%$ або $< 7,0\%$ залежно від цільових значень) протягом 5 років порівняно з тими, кому комбінована терапія була призначена тільки після втрати контролю вуглеводного балансу невдалою монотерапією метформіном.

Хоча дослідження VERIFY не було дослідженням з оцінки ризику серцево-судинних подій, проте спостереження показало користь раннього комбінованого лікування метформіном з вілдагліптином в порівнянні з монотерапією метформіном (рис. 3).

Отже, рання комбінована терапія вілдагліптином з метформіном на 49 % знижує ризик втрати глікемічного контролю, перевершує стратегію поєтапної інтенсифікації, забезпечує стійкий контроль $HbA1c$ протягом 5 років, забезпечує стабільно нижчий рівень $HbA1c$, що особливо важливо в перший рік терапії для уповільнення прогресування ускладнень цукрового діабету 2-го типу (75 % пацієнтів) на ранній комбінованій терапії вілдагліптину з метформіном досягають рівня $HbA1c < 6,5\%$ вже через 3 місяці і утримують його не менше року, 54 % пацієнтів — на поєтапній терапії. Таким чином, рання комбінована терапія вілдагліптином і метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом

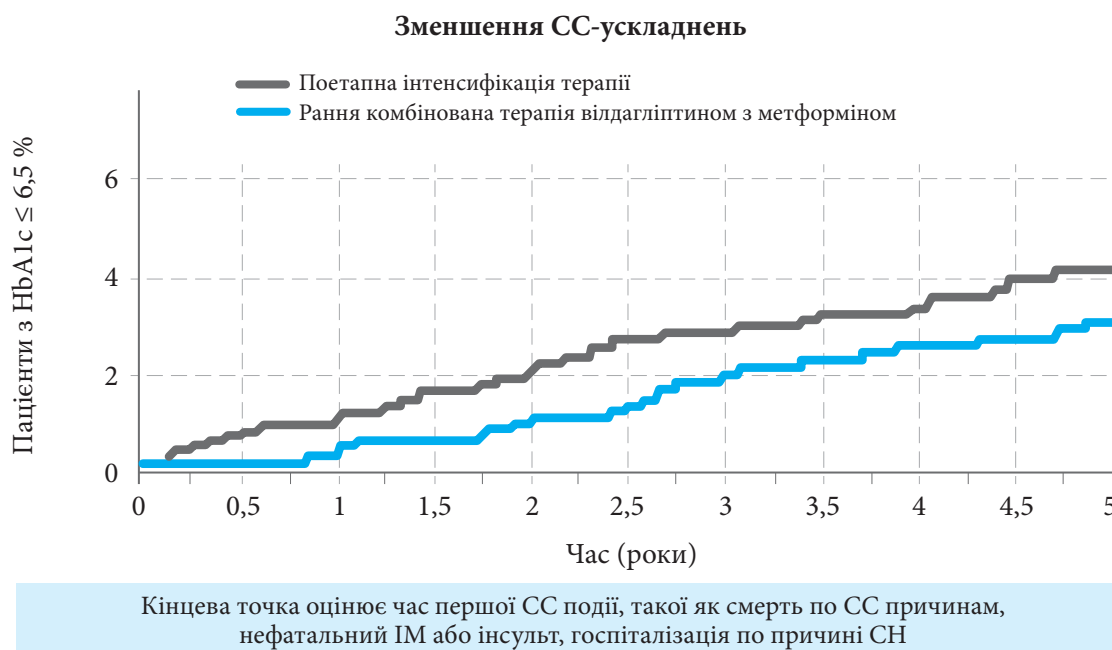


Рис. 3. Зменшення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів в дослідженні VERIFY

Примітки: СС — серцево-судинні, ІМ — інфаркт міокарда, СН — серцева недостатність.

бетом 2-го типу має переваги над стратегію поетапної інтенсифікації [8, 9, 10, 11].

Клінічні рекомендації щодо застосування вілдагліптину

Виходячи з вищевказаного, препарати вілдагліптину рекомендовані пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу для контролю гіперглікемії. Вони можуть використовуватися в якості потужних і безпечних пероральних цукрознижувачих препаратів, та можуть застосовуватися як у пацієнтів без серцево-судинної та ниркової патології, так і у складі комбінованої терапії з агоністами глюкагон-подібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2. Саме такі рекомендації надані в останньому спільному консенсусі Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету. При чому наявність супутніх серцево-судинних захворювань, серцево-судинних подій в анамнезі не є підставою не призначати вілдагліптин. Більш того, пацієнти, що мають високий ризик серцево-судинних ускладнень також можуть використовувати вілдагліптин для контролю рівня глюкози та глікозильованого гемогло-

біну, а виникнення серцево-судинних подій не є підставою для відміни інгібіторів ДПП-4 у людей, що раніше їх приймали [12].

Будь-яка терапія цукрового діабету, що призводить до зниження глюкози нижче ниркового порогу її виведення, може призводити до набору ваги. Однак після оцінки даних щодо монотерапії вілдагліптіном було показано зниження ваги пацієнтів – учасників дослідження приблизно на 0,5 кг, що було більш виражено у пацієнтів із нижчим рівнем глікемії. До того ж це поєднувалося із зниженням систолічного і діастолічного тиску, а також рівня тригліцеридів [13].

Дуже важливою рисою інгібіторів ДПП-4 та, зокрема, вілдагліптину є дуже низький рівень ризику виникнення гіпоглікемії, в тому числі й у пацієнтів старшого віку, в яких гіпоглікемія є досить частим ускладненням антидіабетичної терапії. Жоден пацієнт, який отримував вілдагліптин, не зазнав гіпоглікемії протягом подальшого 12-місячного спостереження, незважаючи на покращення глікемічного контролю [14].

Американська діабетологічна асоціація радить наступний алгоритм вибору антидіабетичних препаратів залежно від особливостей пацієнта та його стану. Зо-

крема інгібітори ДПП-4 не мають ризику виникнення гіпоглікемії, мають нейтральний вплив, щодо зміни ваги пацієнтів, а також щодо серцево-судинних подій (тільки препарат саксагліптин може мати потенційний ризик при серцевій недостатності) [15]. Також інгібітори ДПП-4 є пероральними засобами, що робить їх дуже зручними у використанні, мають нейтральний вплив на хронічні захворювання нирок, а препарат вілдагліптин також не потребує підбору дозування при нирковій дисфункції, що, знов таки, робить його використання дуже зручним у таких пацієнтів.

Таким чином, цукровий діабет другого типу характеризується прогресивним погіршенням контролю глікемії, тому часто комбінована терапія стає необхідною, однак затримка у її призначенні часто може значно погіршити перебіг хвороби. Стартовою терапією цукрового діабету за всіма сучасними рекомендаціями разом із модифікацією способу життя та дієтотерапією вже довго залишається метформін, а інтенсифікація терапії рекомендована тільки, якщо не досягнуто цільового значення глікованого гемоглобіну (7 %). Проте часто додавання препарату другої лінії занадто відстрочено, що призводить до погіршення глікемічного контролю і тривалого негативного впливу гіперглікемії. Проте останні дослідження

доводять важливість досягнення глікемічного контролю у перші 12 місяців від встановлення діагнозу цукрового діабету, адже це дозволяє довше утримувати адекватні рівні глікемії та знижує ризики ускладнень. Звідси витікає важливість про раннє комбіноване лікування, що має враховувати весь накопичений досвід різного патогенетичного впливу різних груп цукрознижуючих препаратів [16].

Висновки

Інгібітори ДПП-4 — впливова і безпечна група препаратів, які мають глюкозозалежний вплив на вуглеводний обмін, нейтральний вплив на вагу та вкрай низький ризик гіпоглікемії, до того ж покращує функціонування β-клітин. Світовий досвід застосування вілдагліптину — найдовший серед інших представників цієї групи, і препарат зарекомендував себе як у монотерапії, так і у комбінованому лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, а також із переддіабетом. Вітчизняним генериком вілдагліптину в Україні є препарат Гліптар корпорації «Артеріум». Він порівнянний за ефективністю і безпекою з оригінальним вілдагліптином, що дозволяє широко застосовувати його для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в Україні.

Література

1. Peng Gao, Li Li, Xiao Wei, et al. Activation of Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 by DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) Inhibitor Vildagliptin Protects Against Diabetic Endothelial Dysfunction // *Hypertension*. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13778.
2. Alessandra Schiappacassa, Priscila A. Maranhão, Maria das Graças Coelho de Souza, et al. Acute Effects of Metformin and Vildagliptin after a Lipid-Rich Meal on Postprandial Microvascular Reactivity in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Trial. // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3228; doi:10.3390/jcm9103228.
3. Dong-Yi Chen, Yan-Rong Li, Chun-Tai Mao, et al. Cardiovascular outcomes of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. // *J Diabetes Investig.* 2020;11(1):110-124. doi: 10.1111/jdi.13078.
4. Yosuke Ishida, Hiroki Murayama, Yohei Shinfuku et al. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan. // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020, DOI: 10.1080/14740338.2020.1740679
5. John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Geremia B. Bolli, et al. Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure; (NCT00894868) (*J Am Coll Cardiol HF* 2017).
6. Salah Shelbaya & Sameh Rakha (2017): Effectiveness and safety of vildagliptin and vildagliptin add-on to metformin in real-world settings in Egypt – results from the GUARD study, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2016.1277199.
7. Ibrahim El Ebrashy, Nabil El Kafrawy, Rana Raouf, Diana Yousry. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. // *Diabetes research and clinical practice*, 162, (2020), 108042. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108042>
8. David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. // *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

9. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Lancet 2019; 394(10208): 1519-1529 doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
10. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. Diabetes Care 2019; 42(3): 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
11. Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, et al. J Diabetes Complications 2017; 31: 94-100. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.023.
12. David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. // Lancet. 2019;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
13. Ahrén B, Foley JE. The vildagliptin experience – 25 years since. The Initiation Of The Novartis Foley Je, Ahren B. The Vildagliptin Experience - 25 Years Since The Initiation Of The Novartis Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapy Programme And 10 Years Since The First Vildagliptin Registration. Eur Endocrinol. 2017;13(2):56-61.
14. HeY.L., SadlerB.M., SaboR. et al. The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers// Clin. Pharmacokinet.– 2007.– 46.– P.787-802.
15. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2021 Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
16. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 410-17.

The role of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Sayenko Ya., Nagybyñ V., Mankovsky B.

Abstract

Modern pharmacology offers a wide range of antidiabetic medications. Among them, very important medications are those that affect the activity of incretins (groups of metabolic hormone-like substances that are released after eating and perform the function of reducing the level of glucose in the blood). This group includes two main classes of substances with a proven therapeutic effect in type 2 diabetes: agonists of incretin receptors, primarily glucagon-like peptide 1, and inhibitors of incretin-destroying enzymes, the main representatives of which are dipeptidyl-peptidase inhibitors 4 (DPP-4). Many studies have convincingly demonstrated that DPP-4 inhibitors have, in addition to antidiabetic, endothelioprotective, capillary stabilizing effects and other spectrums of therapeutic activity, which, by the way, are not only related to mechanisms mediated by glucagon-like peptide-1. In the latest joint consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes on the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes, DPP-4 inhibitors are a potent and safe group of oral glucose-lowering drugs that can be used in both patients without cardiovascular and renal pathology, as well as as part of combined therapy with agonists of glucagon-like peptide-1 and inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2.

Keywords: type 2 diabetes, dipeptidyl-peptidase inhibitors 4, agonists glucagon-like peptide-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2.

Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: випадкова клінічна знахідка чи закономірний результат лікування?

Маньковський Б. М., Галушко О. А., Процюк О. В., Погоріла О. І.

Резюме

Гіпоглікемія є частим ускладненням перебігу цукрового діабету (ЦД), яка також ускладнює перебіг COVID-19. Мета роботи. Проаналізувати наявну наукову інформацію щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії під час лікування хворих на COVID-19.

Матеріали і методи. Був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами: «hypoglycaemia in COVID-19 patients», «лікування COVID-19 і гіпоглікемія», «вакцинація від COVID-19 і гіпоглікемія» від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати. Проведений аналіз літературних джерел показав, що при застосуванні препаратів багатьох фармакотерапевтичних груп, що застосовуються для лікування і вакцинації хворих на COVID-19 може виникати гіпоглікемія. Крім того, хворі на ЦД часто мають хронічні ускладнення, які сприяють виникненню гіпоглікемії у разі захворювання на COVID-19. Локдаун під час пандемії COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг та ліків.

Висновки. Гіпоглікемія може бути випадковою клінічною знахідкою. Але може бути і закономірним наслідком лікування у разі, якщо воно проводиться без врахування можливих гіпоглікемічних ефектів препаратів і без ретельного моніторингу стану пацієнта. У разі визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізуючі ефекти лікарських препаратів і вакцин, ретельно контролювати рівень глікемії, уникати різких змін виду і дози препаратів, поліпрагмації і застосування небезпечних по комбінації лікарських засобів.

Ключові слова: COVID-19, гіпоглікемія, лікування, вакцинація, профілактика.

На початку 20-х років XXI століття людство стало свідком безпрецедентної пандемії коронавірусної хвороби COVID-19, спричиненої SARS COV-2. COVID-19 впевнено і агресивно крокує по планеті, зокрема в Україні на 27 липня 2022 року налічу-

валося 5 021 612 підтверджених випадків COVID-19 із 108 699 летальними випадками (летальність — 2,16 %) [1]. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет

Маньковський Б. М.

Кафедра діабетології,

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

<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Галушко О. А.

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

<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

Процюк О. В.

Національний університет охорони

здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5038-3375>

Погоріла О. І.

Національний університет охорони

здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-6824-232X>

(ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. Зокрема, ризик летального результату від COVID-19 може бути на 50 % вищим у хворих із супутнім ЦД, ніж у пацієнтів без діабету. У цих пацієнтів спостерігаються значні коливання рівня глюкози в крові, ймовірно, через нерегулярне харчування, зниження фізичних навантажень і використання глюкокортикоїдів [2]. Значні коливання рівня глюкози крові часто приводять до гіпоглікемії.

Згідно з дефініцією Американської діабетичної асоціації (ADA), гіпоглікемія може бути визначена як «будь-яка аномально низька концентрація глюкози в плазмі, яка може принести суб'єкту потенційну шкоду». Зазвичай, межею такої глікемії є рівень 70 мг% (3,9 ммоль/л) [3]. Згідно Рекомендацій ADA виділяють три рівня гіпоглікемії. Гіпоглікемія 1-го рівня визначається як рівень глюкози в крові <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але ≥ 54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрація глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) була визнана пороговою для нейроендокринної реакції на зниження рівня глюкози у людей без діабету, а вимірний рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважається клінічно важливим (незалежно від тяжкості гострих гіпоглікемічних симптомів). Гіпоглікемія 2-го рівня (визначена як концентрація глюкози в крові <54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) є порогом, при якому починають виникати нейроглікопенічні симптоми, і вимагає негайних заходів для усунення гіпоглікемічної події. Нарешті, гіпоглікемія 3-го рівня визначається як важка подія, що характеризується зміною психічного та / або фізичного функціонування, що потребує допомоги іншої людини для відновлення [4].

Гіпоглікемія є фактором, що обмежує можливості лікування при цукровому діабеті, до чого необхідно уважно й критично ставитися, щоб уникнути ускладнень. Локдаун через пандемію COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг та ліків [5].

Відомо також, що гіпоглікемічні реакції часто виникають на фоні лікування COVID-19, зокрема деякими протівірусними засобами, глюкокортикостероїдами, антибіотиками тощо. Виникає питання: чи випадки гіпоглікемії у

хворих на COVID-19 є поодинокими випадковими клінічними феноменами чи це закономірний результат лікування. Пошук відповіді на це питання й стало причиною проведення даного дослідження.

Мета

Встановити причини виникнення гіпоглікемії під час лікування у хворих на COVID-19 і запропонувати рекомендації для її профілактики.

Матеріали і методи

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами: «COVID-19 і гіпоглікемія», «hypoglycaemia in COVID-19 patients» та «Ліки проти COVID-19 і гіпоглікемія» від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року. Статистичні результати досліджень представлені абсолютними (n) та відносними (%) величинами, оцінка ризику виникнення події здійснена за показниками співвідношення шансів (OR — Odds ratio) та їх довірчими інтервалами (CI — confidence interval), статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Результати

Загалом внаслідок пошуку було знайдено 186 публікацій. Проведений аналіз літературних джерел дозволив продемонструвати вплив окремих препаратів і методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19. Можливість розвитку гіпоглікемії на фоні проведення фармакотерапії та використання біологічних препаратів при COVID-19 узагальнена у таблиці 1.

Протівірусні препарати блокують дозрівання вірусу та проникнення вірусу в клітину. Серед нових протівірусних препаратів слід назвати молнупіравір — інноваційний пероральний протівірусний препарат із широкою активністю проти коронавірусів, включно із SARS-CoV-2. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження A.J. Bernal, опубліковане в лютому 2022 р., підтвердило перевагу молнупіравіру над плацебо в амбу-

Таблиця 1. Виникнення гіпоглікемії при застосуванні засобів лікування і профілактики COVID-19

Клас препаратів	Назва препарату	Особливості змін глікемії	Джерела
Противірусні засоби	Камостату месилат Лопінавір/ритонавір, Ремдесивір, Дарунавір/кобіцистат	Нечаста помірна гіпоглікемія	[6, 7]
Блокатори рецепторів IL-6	Тоцилізумаб Сарилумаб	Можлива гіпоглікемія	[8, 9]
Інгібітори янус-кінази	Тофацитиніб Руксолітиніб Барицитиніб	Знижують рівень глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього	[8, 10]
Протипірекційні засоби	Гідроксихлорохін Хлорохін	Гіпоглікемія виникає часто, з цукровим діабетом і без діабету	[11–16]
Глюокортикостероїди	Дексаметазон	Характерна як гіперглікемія, так і гіпоглікемія. Після відміни ГКС часто спостерігається гіпоглікемія	[7, 17, 18]
Макролідні антибіотики	Азитроміцин Кларитроміцин	Гіпоглікемія рідко, але в поєднанні з гідроксихлорохіном — до 42,8 %	[19–22]
Фторхінолони	Ципрофлоксацин Моксифлоксацин Левовфлоксацин	Часто. Гіпоглікемія — найбільш поширений побічний ефект лікування фторхінолонами	[19, 23, 24]
СИЗС	Флувоксамін	Може викликати як гіперглікемію, так і гіпоглікемію	[8]
Анальгетики-антипіретики	Парацетамол (ацетамінофен)	Гіпоглікемія виникає у разі передозування	[25, 26]
Протидіабетичні препарати	Метформін Сульфонілсечовина Інсулін Інгібітори DPP-4	Усі препарати цієї групи можуть викликати гіпоглікемію, особливо в поєднанні з іншими засобами для лікування COVID-19	[5, 27, 28]
Інгібітори АПФ	Лізиноприл Каптоприл	Гіпоглікемія може виникати як у хворих на ЦД, так і без ЦД	[28–30]
Щеплення	Covishield мРНК-вакцини: Pfizer-BioNTech Moderna	Для всіх вакцин можлива гіперглікемія після введення першої дози. Для м-РНК-вакцин можлива також гіпоглікемія	[7, 31–34]

Примітки: СИЗС — селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну.

латорних дорослих пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості за умови, якщо лікування починали в межах 5 днів від появи симптомів. Побічні ефекти були зареєстровані у 216 із 710 учасників (30,4 %), але про частоту гіпоглікемії не повідомляється [6]. Дослідження інгібітору вірусної протеази камостату мезилату продемонстрували зниження рівнів глікемії, що може бути потенційним альтернативним варіантом противірусного лікування для пацієнтів із ЦД [7]. Введення інших противірусних препаратів (Лопінавір/ритонавір, Ремдесивір, Дарунавір/кобіцистат) при COVID-19 супроводжується нечастою помірною гіперглікемією [7].

Блокатори рецепторів інтерлейкіну-6 (IL-6). IL-6 є плейотропним цитокином, який активує та регулює імунну відповідь на інфекції. Підвищені концентрації IL-6

пов'язані з важкими наслідками COVID-19, включаючи дихальну недостатність і смерть, хоча роль IL-6 у патогенезі захворювання неясна. Серед блокаторів рецепторів IL-6 для лікування COVID-19 ВООЗ рекомендує тоцилізумаб або сарилумаб [8]. Тоцилізумаб використовується для лікування пневмонії Covid-19 середнього та важкого ступеня шляхом націлювання на рецептори IL-6 і зменшення вивільнення цитокінів. Інтригуючим є те, що є докази того, що оптимальне лікування інфекції Covid-19 за допомогою тоцилізумабу не досягається під час гіперглікемії як у пацієнтів з діабетом, так і у пацієнтів без діабету [9].

Рекомендації щодо **інгібіторів янус-кінази** (janus kinase, JAK), зокрема барицитинібу, руксолітинібу та тофацитинібу, для пацієнтів із важкою або критичною формою COVID-19 були опубліковані 14 січня 2022

року як восьма версія настанови ВООЗ щодо життя та в *British Medical Journal* як швидкі рекомендації [8]. Препарати тофацитиніб, руксолитиніб та барицитиніб використовуються при лікуванні хворих із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Отримані докази продемонстрували, що кожна з цих терапій знижує рівень глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього [10].

Хлорохін — препарат, отриманий з кори хінного дерева, тривалий час використовувався для лікування різних захворювань, включаючи малярію, і випадково було доведено, що він знижує гіперглікемію [11]. Сьогодні відомо, що хлорохін має імуномодулюючу та гіпоглікемічну дію [12]. Хлорохін також викликає зміни в метаболізмі інсуліну через передачу сигналів клітинних рецепторів і пострецепторний кліренс [13]. У хворих на діабет тварин було показано, що хлорохін підвищує рівень інсуліну в сироватці крові навіть без лікування екзогенним інсуліном [11].

Гідроксихлорохін (HCQ) — це протималярійний препарат, який привернув увагу світових новин і ЗМІ у лікуванні пацієнтів з COVID-19. Цей препарат використовувався на основі його протимікробних і протівірусних властивостей, незважаючи на відсутність певних доказів клінічної ефективності [14].

Гіпоглікемія і подовження інтервалу QT вважаються відомими і частими побічними ефектами при застосуванні HCQ [7, 15]. Зокрема, HCQ асоціювався з підвищеним ризиком гіпоглікемії (OR 10,9, CI 95 % 1,72–69,49, $p=0,011$) і діареї (OR 2,8, CI 95 % 1,4–5,5, $p=0,003$) [14]. 33,56 % пацієнтів, які профілактично отримували 400 мг гідроксихлорохін разом із звичайними антигіперглікемічними засобами без корекції їх дози, повідомили про гіпоглікемію [5]. Гіпоглікемія може спостерігатися як побічний ефект HCQ, який використовується при інфекції COVID-19, навіть у пацієнтів без хронічних захворювань і цукрового діабету [16].

Глюокортикостероїди (ГКС). Відомо, що ГКС пригнічують активність запальних цитокінів, що призводить до зменшення набряку, відкладення фібрину, капілярного витоку та міграції запальних клітин, тим самим пригнічуючи запалення та блокуючи цитокіновий шторм [7]. Нещодавні клінічні

випробування підтвердили, що дексаметазон є ефективним засобом лікування пацієнтів із COVID-19, яким потрібна штучна вентиляція легень. Однак, відомо також і те, що препарати ГКС впливають на вуглеводний обмін і порушують глікемічний контроль. Так, у дослідженні D.J. Douin та співавт. (2022) показали, що прийом ≥ 320 мг еквівалента метилпреднізолону асоціювався з 4 додатковими днями, проведеними з глюкозою або <80 мг/дл або >180 мг/дл (OR 4,00, CI 95 %, 2,15–5,85, $p<0,001$). Таким чином, застосування ГКС у хворих на COVID-19 пов'язане з вищою частотою як гіперглікемії, так і гіпоглікемії [17]. Крім того слід врахувати, що після відміни ГКС часто спостерігається гіпоглікемія. Так, L.G. Strongin та співавт. (2022) повідомили, що у 60 % з пацієнтів після припинення введення ГКС спостерігалися епізоди гіпоглікемії, часто нічні, клінічно значущі, які не виявлялися рутинними методами [18].

Макроліди. При використанні макролідів (азитроміцин або кларитроміцин) гіпоглікемія спостерігалася у 3,72 % пацієнтів [19]. **Азитроміцин** пригнічує синтез поліпептидів та білків, спрямованих на інформаційну РНК і виявляє імуномодулюючу та протівірусну дію. Кілька клінічних випробувань показали суперечливі результати щодо його ефективності. Зокрема, G. Mangkuliguna та співавт. (2021) показали, що азитроміцин не призвів до значного клінічного покращення у пацієнтів з COVID-19, хоча він добре переносився та був безпечним для використання. Зокрема, лікування азитроміцином істотно не підвищувало ризик розвитку гіпоглікемії (OR 0,73, CI 95 %, 0,38–1,40) [20].

Гіпоглікемія була найпоширенішим побічним ефектом на лікування **комбінацією гідрохлорохіну та азитроміцину** і спостерігалася у 69 з 161 пацієнта (42,86 %) [21]. У когорті з 21 пацієнта із COVID-19, які перебували на гемодіалізі та отримували лікування з використанням HCQ і азитроміцину, у 5 (23,8 %) пацієнтів спостерігалася гіпоглікемія [22].

Фторхінолони (ФХ) — синтетичні протимікробні засоби широкого спектру дії з потужною протівірусною активністю. Фторхінолони, ципрофлоксацин і моксифлоксацин можуть пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2, демонструючи сильнішу здатність зв'язуватися з його основною протеазою, ніж

хлорохін. Крім того, фторхінолони продемонстрували численні імуномодуючі ефекти, що призводять до ослаблення запальної відповіді через інгібування прозапальних цитокінів [23]. Проте, застосування ФХ часто супроводжується гіпоглікемічними реакціями. Так, у повідомленні А. Althaqafi та співавт. (2021) гіпоглікемія була зареєстрована у 2179 пацієнтів (35,1 %), які отримували ФХ в одинадцяти дослідженнях з 6208 пацієнтами. Серед усіх ФХ моксифлоксацин найбільше, а ципрофлоксацин найменше пов'язаний з дисглікемією [24]. Абсолютний ризик гіпоглікемії становив 10,0 випадки на 1000 осіб для моксифлоксацину, при застосуванні левофлоксацину ризик гіпоглікемії у порівнянні з макролідами також був вищим (OR 1,79, CI 95 % 1,33–2,42). Значне підвищення ризику гіпоглікемії також спостерігалось серед пацієнтів, які отримували моксифлоксацин одночасно з інсуліном (OR 2,28, CI 95 % 1,22–4,24) [19].

Флувоксамін є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну з протівірусною і протизапальною дією [8]. Може викликати як гіперглікемію, так і гіпоглікемію.

Інші препарати, що використовуються у хворих на COVID-19 та супутніми захворюваннями

Парацетамол (ацетамінофен) рекомендований для лікування гіпертермії. Проте у разі передозування ацетамінофену виникає гепатотоксичність з проявами тяжкої гіпоглікемії, коагулопатії та метаболічного ацидозу [25], іноді з летальним наслідком [26].

Протидіабетичні препарати. Майже всі антигіперглікемічні засоби можуть погіршити перебіг COVID-19, незважаючи на їх клас. Застосування антигіперглікемічного препарату може приводити до побічних ефектів, включаючи епізоди гіпоглікемії, діарею, лактоацидоз і підвищений ризик серцево-судинних і печінкових небезпек. Ці небажані ефекти, пов'язані з антигіперглікемічними препаратами, становлять загрозу розвитку важких ускладнень COVID-19 [27].

К. Shah та співавт. дослідили 146 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які звернулися до відділення невідкладної допомоги під час карантину із симптомами гіпоглікемії. Виявилося, що найчастіше гіпоглікемія траплялася на фоні застосування комбінації метформіну та сульфонілсечовини (65,75 %), потім інсуліну (33,56 %) [5].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) вважаються безпечними для пацієнтів із ЦД 2-го типу. Проте комбінація цих засобів з іншими препаратами, що використовують для лікування COVID-19, дає небажані гіпоглікемічні ефекти. Так, у великому дослідженні С.У. Ray та співавт. (2021), були проаналізовані дані про 77 047 пацієнтів, які використовували DPP-4. Підвищений ризик гіпоглікемії спостерігали при комбінації DPP-4 з буметанідом (OR 2,44, CI 95 %, 1,78–3,36), каптоприлом (OR 2,97, CI 95 %, 2,26–3,90), колхіцином (OR 1,87, CI 95 %, 1,44–2,42), ацетамінофеном (OR 2,83, CI 95 %, 2,44) [28]. Лікарі, які призначають DPP-4, повинні враховувати потенційні ризики, пов'язані з їх одночасним застосуванням з іншими препаратами.

Крім того, COVID-19 може обмежити вибір доступних антигіперглікемічних засобів, що може додатково підвищувати ризик розвитку важких ускладнень діабету і самого COVID-19 [27].

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є одними з найпоширеніших препаратів, які використовуються для лікування пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом. Вони вважаються першою лінією лікування гіпертонії в цій популяції. Інгібітори АПФ можуть підвищувати чутливість до інсуліну, що може призводити до приблизно 3–4-кратного збільшення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з цукровим діабетом, особливо тих, хто отримує інші гіпоглікемічні засоби, зокрема похідні сульфонілсечовини [29]. Попередні дослідження показали потенційний зв'язок між інгібіторами АПФ, що застосовуються разом із похідними сульфонілсечовини, та серйозною гіпоглікемією [30]. Повідомляється також про випадки рецидивуючої гіпоглікемії у пацієнтів без діабету при лікуванні з інгібіторами АПФ, зокрема лізиноприлу [29]. Є також дані про гіпоглікемію на фоні застосування каптоприлу [28].

Вакцинація

Усі вакцини були розроблені для підвищення імунітету до інфекції COVID-19, що дозволяє запобігти захворюванню. Механізми, що пов'язують вакцини проти COVID-19 і зміни гомеостазу глюкози, остаточно не

встановлені. Як правило, противірусні вакцини можуть викликати нестабільний рівень глюкози в крові не лише як реакція на вірус, але й на допоміжні речовини вакцини. Вакцини можуть активувати імунну систему та запалення, що, у свою чергу, може погіршити чутливість до інсуліну та підвищити рівень глюкози в крові [31].

У дослідженні G. di Mauro та співавт. (2022) повідомлено про 4275 подій з порушенням метаболізму глюкози після введення вакцин. Найбільш часто зареєстровані події належать до групи «високий рівень глюкози» ($n = 2012$; 47,06 %), потім «гіпоглікемія» ($n = 954$; 22,32 %). Covishield, Pfizer-BioNTech і Moderna пов'язували з гіперглікемією після введення першої дози [7]. Крім того, мРНК-вакцини проти COVID-19 асоціювалися з підвищеною частотою повідомлень про зміни гомеостазу глюкози порівняно з вірусними векторними вакцинами. Зокрема, частота повідомлень про гіпоглікемію після застосування мРНК-вакцин була суттєво вищою (OR 1,62, CI 95% 1,41–1,86) порівняно з щепленнями вакцинами на основі вірусних векторів [32].

Побічні ефекти, пов'язані з вакцинацією, значно відрізняються залежно від віку та статі, причому більш важкі наслідки спостерігаються у жінок і молодих людей [33]. M.E. Trostle та співавт. (2021) продемонстрували досвід роботи з жінками, які отримали мРНК-вакцину проти COVID-19 під час вагітності. Відзначено, що у більшості жінок у цій серії були неускладнені вагітності та пологи в термін. Мертвонароджених не було. Але у новонароджених дітей часто спостерігалася гіпоглікемія. Зокрема, з числа госпіталізацій новонароджених у відділення інтенсивної терапії 61,5 % були через гіпоглікемію або обстеження на сепсис [34]. Примітно, що жінки демонструють сильнішу імунну відповідь проти патогенів і вакцин, але також більшу сприйнятливості до аутоімунних захворювань [33].

На сьогоднішній день залишається невідомим вплив на рівень глікемії таких методів лікування як: плазма реконвалесцентів, моноклональні антитіла, щеплення не згаданими вище вакцинами, зокрема Johnson & Johnson [7].

Обговорення

Проведене дослідження показало, що при застосуванні препаратів майже всіх фармако-терапевтичних груп, що застосовуються для лікування (і вакцинопрофілактики) хворих на COVID-19 може виникати гіпоглікемія. Крім того, у багатьох хворих на ЦД існують хронічні ускладнення, які сприяють виникненню гіпоглікемії у разі захворювання на COVID-19.

Діабетична хвороба нирок (ДХН) є суттєвим фактором ризику розвитку гіпоглікемії. Факторами, які сприяють ризику гіпоглікемії при ДХН, є знижений нирковий кліренс інсуліну, зниження розпаду інсуліну в периферичних тканинах, зниження ниркового глюконеогенезу та порушення ниркової екскреції протидіабетичних засобів. Зокрема, у дослідженні K. Shah та співавт. (2020), серед хворих із симптоматичною гіпоглікемією майже третина пацієнтів (32,88 %) мала діабетичну хворобу нирок [5]. У разі тяжкого перебігу ДХН у хворих на COVID-19 часто виникає ниркова недостатність. Термінальна стадія ниркової недостатності пов'язана з високим рівнем смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Майже одна третина пацієнтів таких пацієнтів з гемодіалізом та одна п'ята пацієнтів після трансплантації нирки мали випадки гіпоглікемії під час госпіталізації через COVID-19 [35].

Важливе значення має також наявність у хворого діабетичної мікро- і макроангіопатії та супутня гіпертонічна хвороба. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, мікро-, макро-судинними ускладненнями діабету та супутніми ускладненнями мали вищу схильність до ризику гіпоглікемії (46,58 %, 33,56 % і 23,29 % відповідно), ніж пацієнти, що не мали цих ускладнень [5].

Гіпоглікемія може зустрічатися і при інших **коморбідних захворюваннях**. Описані випадки глибокої рецидивуючої гіпоглікемії у хворих на серцеву недостатність і гостру печінкову недостатність внаслідок інфекції дихальних шляхів через COVID-19 [36].

І нарешті, ще один феномен, який спостерігається при розвитку вірусної інфекції у хворих із ЦД, — взаємообтяжуючий вплив захворювань. Так, ЦД є фактором ризику, що впли-

ває на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo та співавт. (2020) було встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик розвитку тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних з травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [37]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення, таких як IL-6, С-реактивний білок, сироватковий феритин, протромбіновий індекс, D-димер, були значно вищими ($p < 0,01$) у хворих на діабет, порівняно з хворими без ЦД, що свідчить про розвиток більш широкого комплексу запальних реакцій у пацієнтів з діабетом, а це, у свою чергу, з часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [37]. Порушення вродженого імунітету, прозапальне цитокінове середовище, знижена експресія АПФ2 і використання антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у людей з цукровим діабетом сприяють поганому прогнозу при COVID-19 [10].

Гіпоглікемія як і гіперглікемія негативно впливають на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [38]. Велике американське багатоцентрове дослідження, що охопило 1544 пацієнтів із COVID-19 із 91 лікарні у 12 штатах, показало, що гіпоглікемія в будь-який момент перебування в лікарні як у хворих, так і у пацієнтів без діабету підвищує ризик смертності (OR 2,2, CI 95 % 1,35–3,60) [39].

Щодо механізмів негативного впливу гіпоглікемії на перебіг COVID-19, то деякі дослідники припускають, що гіпоглікемія призводить до посилення прозапального фактора ліпополісахариду під час активної інфекції COVID-19 [40]. Ліпополісахарид підсилює надмірну експресію транспортера глюкози на моноцитах, щоб забезпечити моноцити достатньою кількістю глюкози для боротьби з інфекцією, але в той же час може викликати цитокіновий шторм, що погіршує результат захворювання COVID-19 [40]. Гіпоглікемія також може викликати підвищення контррегуляторної гормональної адренергічної активності, що призводить до подальшого запального стресу [41].

Таким чином, гіпоглікемія, окрім того, що є фактором ризику серцево-судинної та

загальної смертності (за всіма причинами) пацієнтів із діабетом, може бути пусковим механізмом для «цитокінового шторму» під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [40].

У свою чергу, COVID-19 може погіршити перебіг ЦД у хворих. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету у осіб, які не страждають на ЦД [42].

Так, COVID-19 може проявлятися диспептичними симптомами, такими як блювання та діарея, що поглиблюють зневоднення [43]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензин-перетворювального ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [44]. Цей фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включно з легенями, а також ендокринної частини підшлункової залози [44]. Пряме пошкодження β -клітин, резистентність до інсуліну, спричинена цитокінами, гіпокаліємія та препарати, що використовуються для лікування COVID-19, можуть сприяти погіршенню контролю рівня глюкози у людей із ЦД. Така складна двостороння взаємодія між COVID-19 і цукровим діабетом створює порочне коло, у якому COVID-19 призводить до погіршення дисглікемії, а цукровий діабет, у свою чергу, посилює тяжкість COVID-19 [10].

До всього викладеного вище додаються ще й «організаційні фактори», які в свою чергу викликають проблеми в лікуванні і моніторингу стану пацієнтів. Під час великого дослідження I.A. Kshanti та співавт. (2021) за участю 1124 хворих на ЦД віком від 18 років, вивчали кореляцію між труднощами лікування діабету та пов'язаними з ним ускладненнями під час пандемії COVID-19. Було встановлено, що труднощі з лікуванням відчували 69,8 % пацієнтів. Труднощі включали відвідування консультації з діабету (30,1 %), доступ до ліків (12,4 %), перевірку рівня глюкози в крові (9,5 %), контроль дієти (23,8 %) і виконання регулярних фізичних вправ (36,5 %). Ускладнення, пов'язані з діабетом, виникли у 24,6 % суб'єктів. Ті, хто мав труднощі з лікуванням діабету під час пандемії

COVID-19, схильні до ускладнень діабету в 1,4 рази більше (OR 1,41, CI 95 % 1,09–1,83), ніж ті, хто не мав [45].

Серед 667 американців віком 18–90 років із діабетом (ЦД 1-го типу: 18 %; ЦД 2-го типу: 82 %) 19 % і 17 % повідомили про проблеми з доступом до лікування діабету та тест-смужок відповідно. Понад чверть повідомили про проблеми з отриманням цукрознижувальних препаратів в аптеці, а більше третини повідомили про проблеми з консультаціями постачальників послуг з діабету. Пандемія призвела до недотримання терапевтичного режиму (14 %), дозування ліків (17 %) та погіршення моніторингу (16 %). Багатьом було важко відстежувати та контролювати гіпоглікемію (12–15 %) і їм бракувало соціальної підтримки, щоб допомогти впоратися з ризиком (19 %). Майже половина повідомили про зниження фізичної активності [46]. У цій категорії хворих частота тяжкої та нетяжкої гіпоглікемії становила 0,68 (CI 95 % 0,5–0,96) і 2,75 (CI 95 % 2,4–3,1) події на людину на місяць відповідно [46].

Карантин в окремих випадках призводив до обмежень харчування. А в умовах відсутності збалансованого харчування швидко розвивається дефіцит електролітів і мікроелементів, порушується вуглеводний обмін, і як результат, розвивається гіпоглікемія.

Таким чином, проведений аналіз причин виникнення гіпоглікемії під час лікування хворих на COVID-19, дозволяє сформулювати наступні **рекомендації**:

- У хворих, що проходять амбулаторне або стаціонарне лікування від COVID-19, необхідно забезпечити ретельний контроль рівня глікемії. Особливо ретельним має бути моніторинг глікемії у хворих групи ризику (ЦД, стани переддіабету) та у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.
- У хворих на COVID-19 із супутнім ЦД, дозування пероральних протидіабетичних препаратів може потребувати повторного коригування залежно від параметрів рівня глюкози в крові та переважаючих умов. Слід уникати серйозних змін гіпоглікемічних препаратів, а модифікацію лікування проводити поетапно.
- У разі визначення програми лікування від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізуючі ефекти лікарських препаратів.

- При формуванні програми лікування слід по можливості уникати поліпрагмазії і небезпечних фармако-терапевтичних комбінацій.
- У разі проведення вакцинації, клініцисти повинні враховувати можливість гіпоглікемії у пацієнтів із групи високого ризику (наявні ЦД, переддіабет) або у пацієнтів з історією перенесеного COVID-19.

Висновки

1. Гіпоглікемія може бути випадковою клінічною знахідкою. Але може бути і закономірним наслідком лікування у разі, якщо воно проводиться без врахування можливих гіпоглікемізуючих ефектів препаратів і без ретельного моніторингу стану пацієнта.
2. Виникненню гіпоглікемії сприяють взаємобтяжуючий вплив ЦД і COVID-19, висока частота гіпоглікемічних реакцій на застосування різних груп препаратів, що використовують у хворих на COVID-19, та недоліки в організації амбулаторної і стаціонарної допомоги.
3. Для попередження гіпоглікемічних станів у хворих слід уникати різких змін засобів для лікування COVID-19, виду і дози гіпоглікемізуючих препаратів, ретельно контролювати рівень глікемії, уникати поліпрагмазії і застосування небезпечних по гіпоглікемії комбінацій лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень

Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових оптимальних методів лікування та профілактики COVID-19 з урахуванням патогенезу коморбідних станів, зокрема цукрового діабету, що дасть змогу покращити прогноз та якість життя таких пацієнтів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: «Розробка і обґрунтування програм профілактики та лікування пацієнтів із коморбідною патологією органів та систем» (№ державної реєстрації 0122U002416).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література

- WHO. Coronavirus (COVID-19) data. [cited 2022 July 27]. Available from: <https://www.who.int/data#reports>
- Pathan F, Selim S, Fariduddin M, Rahman MH, Ashrafuz-zaman SM, Afsana F, Qureshi NK, Hossain T, Saifuddin M, Kamrul-Hasan AB, Mir AS; BES Diabetes and COVID Task Force. Bangladesh Endocrine Society (BES) Position Statement for Management of Diabetes and Other Endocrine Diseases in Patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 May 18;14:2217-2228. doi: 10.2147/DMSO.S293688.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005; 28. – P.1245-1249.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S83–S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.
- Shah K, Tiwaskar M, Chawla P, Kale M, Deshmane R, Sowani A. Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1143-1146. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.003.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Non-hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
- Parise R, Deruiter J, Ren J, Govindarajulu M, Ramesh S, Nadar RM, Moore T, Dhanasekaran M. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2022 May-Jun;19(3):14791641221095091. doi: 10.1177/14791641221095091.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Pizzi C, Biffi M, Viale P, Galié N, Paolisso G. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020 Oct;46(5):403-405. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
- Mahmoud AB, Alghriany AA, Shakor AB. The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egypt Acad J Biol Sci C Physiol Mol Biol*, 2014, Volume 6, Issue 2:138-148. doi: 10.21608/EAJB-SC.2014.16041
- Baretić M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):355-356. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.014.
- Hage MP, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014 Aug;5(4):77-85. doi: 10.1177/2042018814547204.
- Abdulrahman A, AlSayed I, AlMadhi M, AlArayed J, Mohammed SJ, Sharif AK, Alansari K, AlAwadhi AI, AlQahtani M. The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):439-455. doi: 10.1007/s40121-021-00397-8.
- Kaur K, Kaushal S, Kaushal IG. Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Aug;36(Suppl 1):S160-S165. doi: 10.4103/joacp.JOACP_313_20.
- Imanova Yaghji N, Kan EK, Akcan S, Colak R, Atmaca A. Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review. *Postgrad Med*. 2021 Jun;133(5):548-551. doi: 10.1080/00325481.2021.1889820.
- Douin DJ, Krause M, Williams C, Tanabe K, Fernandez-Bustamante A, Quayle AN, Ginde AA, Bartels K. Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Mar;26(1):32-40. doi: 10.1177/10892532211043313.
- Strongin LG, Nekrasova TA, Belikina DV, Korneva KG, Petrov AV. [Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022 Feb 22;68(2):56-65. Russian. doi: 10.14341/probl12840.
- Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):971-80. doi: 10.1093/cid/cit439.
- Mangkuliguna G, Glenardi, Natalia, Pramono LA. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021 Oct;84(4):299-316. doi: 10.4046/trd.2021.0075.
- Abbas HM, Al-Jumaili AA, Nassir KF, Al-Obaidy MW, Al-Jubouri AM, Dakhil BD, Abdullelah MM, Al-Khames QA. Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13856. doi: 10.1111/ijcp.13856.
- Giaime P, Guenoun M, Pedinielli N, Narbonne H, Bergounioux JP, Solas C, Guilhaumou R, Sampol J, Ollier J, Sichez H, Serveaux M, Brunner F, Bataille S. Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Aug 1;35(8):1346-1353. doi: 10.1093/ndt/gfaa191.
- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):741-742. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.004.
- Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, Ming LC, Hussain Z. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Oct 13;17:1083-1090. doi: 10.2147/TCRM.S284171.
- Levine M, Stellpflug SJ, Pizon AF, Peak DA, Villano J, Wiegand T, Dib C, Thomas SH. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Jul;56(7):622-625. doi: 10.1080/15563650.2017.1420193.
- Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):598-603. doi: 10.1136/adc.2005.076836.
- Sibiya N, Mbatha B, Arineitwe C, Onyekwulje C, Ngubane P, Khathi A. Covid 19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents? *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(3):e060821195364. doi: 10.2174/1573399817666210806114200.
- Ray CY, Wu VC, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Kuo CF, Chang SH. Hypoglycemia Associated With Drug-Drug Interactions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 15;12:570835. doi: 10.3389/fphar.2021.570835.
- Elshimy G, Techathaveewat P, Alsayed M, Jyothinagaram S, Correa R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019 Aug 21;11(8):e5449. doi: 10.7759/cureus.5449.
- Hee Nam Y, Brensinger CM, Bilker WB, Flory JH, Leonard CE, Hennessy S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Used Concomitantly with Insulin Secretagogues and the Risk of Serious Hypoglycemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):218-226. doi: 10.1002/cpt.2377.
- Lim, S.; Bae, J.H.; Kwon, H.-S.; Nauck, M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021, 17, 11-30.
- di Mauro G, Mascolo A, Longo M, Maiorino MI, Scappaticcio L, Bellastella G, Esposito K, Capuano A. European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 May 27;15(6):677. doi: 10.3390/ph15060677.
- Bunders MJ, Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2020 Sep 15;53(3):487-495. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
- Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experi-

- ence from a single institution. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100464. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100464.
35. Corcillo A, Cohen S, Game D, Karalliedde J. High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Mar;26(3):252-254. doi: 10.1111/nep.13809.
 36. Makarem J, Naghibi N, Beigmohammadi MT, Foroumandi M, Mehrpooya M. A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19. *Cureus*. 2020 Aug 30;12(8):e10142. doi: 10.7759/cureus.10142.
 37. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
 38. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, Garrett V, McFarland R, Pasquel FJ. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):578-585. doi: 10.2337/dc20-1857.
 39. Piarulli F, Lapolla A. COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Aug;166:108283. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108283.
 40. Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *Int J Endocrinol*. 2021 Mar 24;2021:6643491. doi: 10.1155/2021/6643491.
 41. Kesavadev J, Misra A, Saboo B, Aravind SR, Hussain A, Czupryniak L, Raz I. Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb; 15(1): 221-227. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.032.
 42. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
 43. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 May 12. pii: S0003-4266(20)30068-8. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
 44. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020 Apr 15. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
 45. Kshanti IA, Epriliawati M, Mokoagow MI, Nasarudin J, Magfira N. The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia. *J Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec;12:21501327211044888. doi: 10.1177/21501327211044888.
 46. Ratzki-Leewing AA, Ryan BL, Buchenberger JD, Dickens JW, Black JE, Harris SB. COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the iNPHORM study). *BMJ Open*. 2021 Sep 2;11(9):e049782. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049782.

Hypoglycemia in patients with COVID-19: an incidental clinical finding or a normal outcome of treatment?

Mankovsky B. M., Halushko O. A., Protsiuk O. V., Pogorila O. I.

Abstract

Hypoglycemia is a common complication of diabetes mellitus (DM), which also complicates the course of COVID-19. The purpose of the work is to analyze the available scientific information on the causes and risk factors of hypoglycemia during the treatment of patients with COVID-19.

Materials and methods. A search and analysis of full-text articles was carried out in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key terms: "hypoglycaemia in COVID-19 patients", "treatment of COVID-19 and hypoglycemia", "vaccination against COVID-19 and hypoglycemia" from the beginning of the pandemic in December 2019 to July 1, 2022.

The results. The analysis of literary sources showed that hypoglycemia can occur when using drugs from many pharmacotherapeutic groups used for the treatment and vaccination of patients with COVID-19. In addition, patients with DM often have chronic complications that contribute to the occurrence of hypoglycemia in the event of a disease with COVID-19. The lockdown during the COVID-19 pandemic has further complicated the problem of hypoglycemia by restricting access to food, clinics, health services and medicines.

Conclusions: Hypoglycemia can be an incidental clinical finding. But it can also be a natural consequence of treatment if it is carried out without taking into account the possible hypoglycemic effects of drugs and without careful monitoring of the patient's condition. In the case of determining the program of treatment and vaccination against COVID-19 in patients with diabetes mellitus, the known and possible hypoglycemic effects of drugs and vaccines should be taken into account, the level of glycemia should be carefully controlled, sudden changes in the type and dose of drugs, polypharmacy and the use of dangerous combinations of drugs should be avoided.

Keywords: COVID-19, hypoglycemia, treatment, vaccination, prevention.

В Україні зареєстровано **НОВЕ ПОКАЗАННЯ**
до препарату Форксіга (дапагліфлозин 10 мг):

**ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК**

РЕЄСТРАЦІЯ НОВОГО ПОКАЗАННЯ В УКРАЇНІ ДОЗВОЛИТЬ ЗМІНИТИ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

16.05.2022 року до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни – зареєстровано нове показання: «Лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих» [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфлозин (Форксіга) – перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів з ХХН [3,4].

Хронічна хвороба нирок – це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загибель нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз – сталість внутрішнього середовища. При даному захворюванні у чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою важкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) – у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) >25 мл/хв/1.73 м² [1,3,4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфлозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2 типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ ≥ 25 до ≤ 75 мл/хв/1.73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD було продемонстровано ефективність дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії лікування ХХН. Дапагліфлозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок**, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39% (95% довірчий інтервал (ДІ), 0.51-0.72, $P<0.001$) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2-4 стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфлозину не залежала від глікемічного статусу пацієнта [2].

Дапагліфлозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику СС смерті та госпіталізації з приводу СН на 29% у порівнянні з контрольною групою (95% ДІ, 0.55-0.92, $P=0.009$).

У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31% (95% ДІ, 0.53-0.88, $P=0.004$) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг у порівнянні з групою плацебо [2]*.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминує призводити до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте, завдяки новій терапії препаратом Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) – високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] – у значної частини дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби попередити розвиток однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 роки) [2]. Профіль безпеки препарату Форксіга в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіга, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

ПРО КОМПАНІЮ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» – міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних областях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та аутоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується у Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі. [6]

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraine@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатись про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

ПРО ПРЕПАРАТ ФОРКСІГА

Препарат Форксіга (дапагліфлозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) – селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

- 1 Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2 Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.
- 3 Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.



* Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно.² ** Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ≥50%.²

Список використаної літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. 2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease October 8, 2020 N Engl J Med 2020; 383:1436–1446 DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. 3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease> Дата останнього перегляду 21.05.2022. 4. EMA 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease VOL 98 | ISSUE 4S | OCTOBER 2020. 6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

Воглібоз

[illegible]

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Патологічні зміни судин нижніх кінцівок у пацієнтів з ожирінням

Лагода Д. О., Мальченко Д. О., Венгер Я. І., Величко В. І., Данильчук Г. О.

Резюме

На сьогодні проблематику надмірної маси тіла (НадМТ) та ожиріння розглядають як пандемію у всьому світі. Так, у новій доповіді 2022 року Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо ожиріння в Європейському регіоні, наголошується, що поширеність НадМТ та ожиріння в регіоні досягла масштабів епідемії і продовжує зростати. Загальновідомим є те, що ожиріння призводить до виникнення серцево-судинних, онкологічних захворювань, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та проблем із опорно-руховим апаратом, що досить сильно впливає на якість та тривалість життя людини. За даними досліджень зв'язок між індексом маси тіла та ЗПС нижніх кінцівок достатньо чітко не встановлений та залишається суперечливим. У той час як деякі дослідження показали, що ожиріння пов'язане з вищою поширеністю та вищою частотою ЗПС, інші дослідники не змогли знайти аналогічний зв'язок. Деякі дані, навіть, вказують на зворотний зв'язок між ІМТ і поширеною ЗПС. Наше дослідження мало ретроспективний характер. Згідно до дизайну, нами було проаналізовано 76 карт пацієнтів з діагнозом «ожиріння», які проходили амбулаторне лікування на базі кабінету «Школи Діабету та Надмірної маси тіла» Міського Центру Здоров'я, м. Одеса. Пацієнтам було запропоновано пройти ультразвукове дуплексе сканування (УзДС) судин НК разом із антропометричним обстеженням. Комплексне УзДС проводили на діагностичній системі TOSHIBA APLIO MX (Японія). Окрім цього, певній когорті пацієнтів було запропоновано пройти Опитувальник якості життя при хронічній венозній недостатності (CIVIQ), який був нами адаптований до українських пацієнтів. Опитувальник CIVIQ був розроблений Laipnis з співавторами у 1996 році. Цей опитувальник щодо конкретного захворювання, а саме ЗПС продемонстрував свою валідність, відмінну внутрішню послідовність, високу відтворюваність. Це цінний інструмент для оцінки якості життя пацієнтів у амбулаторних умовах. При опитуванні було встановлено, що найрозповсюдженішими коморбідними патологіями були ЦД 2-го типу у 39 пацієнтів (51,31 %), артеріальна гіпертензія — 21 (27,63%) та дисліпідемія 29 пацієнтів (38,15 %). Роблячи висновки з такої коморбідності можна сказати, що більшість пацієнтів які прийняли участь у нашому дослідженні мали метаболічний синдром, а саме у 59 випадках (77,63 %). Більшість пацієнтів, а саме 42 (55,26 %) пацієнти мали ожиріння 3 ступеню, 19 (25,00 %) ожиріння 2 ступеню та 15 (19,74 %) пацієнтів ожиріння 1 ступеню. При опитуванні щодо ймовірних скарг зі сторони нижніх кінцівок (НК) майже всі пацієнти, а саме 73 (96,05 %) мали хоча б одну або декілька скарг, а саме: відчуття переповнення у нижніх кінцівках, тяжкість, біль, судороги, втоми, набряки, особливо при стоянні та ходьбі, переміжна кульгавість. Таким пацієнтам було призначено проведення УзДС нижніх кінцівок. За допомогою УзДС більшості пацієнтам було встановлено діагнози: хронічної венозної недостатності та варикозної хвороби вен НК, 48 (65,75 %) та 25 (34,25 %) відповідно. Після отримання даних УзДС НК, було проведено кореляційний регресійний аналіз за Спірменом та було визначено, що існує прямий тісний зв'язок між ступенем тяжкості ожиріння та розвитком хронічної венозної недостатності та варикозного розширення вен НК ($p=0,835$; $p=0,804$ відповідно). Зважаючи не все вищезазначене є необхідність опитування пацієнтів щодо наявності скарг зі сторони НК з подальшим можливим більш поглибленим дослідженням, яке може включати УзДС та використання опитувальника CIVIQ в амбулаторній практиці. Це пришвидшить діагностику та подальший менеджмент пацієнтів з ожирінням та захворювання периферичних судин. Окрім цього, всім пацієнтам які живуть з ожирінням необхідно надавати рекомендації щодо раціональної харчової поведінки та фізичної активності та, за потребою, рекомендувати поведінкову терапію.

Ключові слова: ожиріння, захворювання периферичних судин, коморбідна патологія, хронічна венозна недостатність, варикозне розширення вен.

Актуальність

Ожиріння — це складне мультифакторіальне захворювання, що визначається надмірною збільшенням маси тіла (МТ) різних ступенів та є фактором ризику для розвитку багатьох неінфекційних захворювань. На сьогодні проблематику надмірної маси тіла (НадМТ) та ожиріння розглядають як пандемію у всьому світі. Так, у новій доповіді 2022 року Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо ожиріння в Європейському регіоні, наголошується, що поширеність НадМТ та ожиріння в регіоні досягла масштабів епідемії і продовжує зростати. Разом із цим, жодна з 53 держав-членів у Європі, за збереження нинішньої динаміки, не зможе до 2025 року досягти глобального цільового показника ВООЗ у боротьбі з неінфекційними захворюваннями (НДЗ) щодо припинення подальшого поширення НадМТ та ожиріння. Поширеність ожиріння серед дорослих у Європейському регіоні вища, ніж у будь-якому іншому регіоні ВООЗ, крім регіону Америки [13, 14].

Аналогічну тенденцію ми маємо й в Україні. Згідно з даними дослідження STEPS, станом на 2019 рік, ожиріння було діагностовано у 24,8 % населення України, а НадМТ майже у 60 % [12].

Загальновідомим є те, що ожиріння призводить до виникнення серцево-судинних, онкологічних захворювань, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та проблем із опорно-руховим апаратом, що досить сильно впливає на якість та тривалість життя людини [1, 4].

Судинна патологія є частим ускладненням ожиріння та найчастіше зазнають патологічного впливу периферичні артерії та вени. Згідно до даних досліджень вплив ожиріння на захворювання периферичних судин (ЗПС) може бути опосередкована посиленням запалення [5] та збільшення частоти ризику атеросклерозу, які асоціюються з ожирінням.

За даними досліджень зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та ЗПС нижніх кінцівок (НК) достатньо чітко не встановлений та залишається суперечливим. У той час як деякі дослідження показали, що ожиріння пов'язане з вищою поширеністю та вищою частотою ЗПС, інші дослідники не змогли знайти аналогічного зв'язку [8, 11, 15, 18]. Деякі дані, навіть, вказують на зворотний зв'язок між ІМТ і поширеною ЗПС [9].

Разом із цим, дедалі більше визнається роль статі пацієнта у виникненні серцево-судинних захворювань, та ЗПС зокрема [6]. Так, встановлено, що поєднана патологія у вигляді ожиріння та ЗПС є більш поширеною серед жінок [20, 21]. Незважаючи на це, зв'язок ожиріння та ЗПС, а також будь-які відмінності в ризику за статтю залишаються не повністю визначеними та потребують подальшого дослідження.

Тому, метою нашого дослідження було проаналізувати зв'язок ожиріння з виникненням патологічних змін у судинах нижніх кінцівок.

Матеріали та методи

Наше дослідження мало ретроспективний характер. Згідно до дизайну, нами було про-

Лагода Д. О.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>

Величко В. І.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

Данильчук Г. О.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5647-4593>

Венгер Я. І.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеського національного медичного університету
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1314-4850>

Мальченко Д. О.

Одеський національний медичний університет
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0467-3555>

аналізовано 76 карт пацієнтів з діагнозом «ожиріння», які проходили амбулаторне лікування на базі кабінету «Школі Діабету та Надмірної маси тіла» Міського Центру Здоров'я, м. Одеса.

Дослідження проводилось за критеріями включення/виключення, де критеріями включення були: згода до включення у дослідження та $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$. Діагноз ожиріння був виставлений згідно з наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [2], Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO) та відповідно до настанови 00499 Оцінка пацієнтів з ожирінням (2017) [3].

Пацієнтам було запропоновано пройти ультразвукове дуплексне сканування (УзДС) судин НК разом із антропометричним обстеженням.

Комплексне УзДС проводили на діагностичній системі TOSHIBA APLIO MX (Японія). Для візуалізації артерій клубово-стегнового сегмента використовували датчики 2,5–3,5 МГц, а для артерій, які розташовані нижче рівня пахової зв'язки — датчик 8–10 МГц. За допомогою даного методу визначали рівень та протяжність можливого атеросклеротичного ураження артерій НК. Окрім цього, частині обстежених пацієнтів вимірювали індекс кістково-плечового тиску (ІКПТ), який становить собою відношення артеріального систолічного тиску на передній або задній великомілкової артерії до цього показника на плечовій артерії. Значення ІКПТ менше ніж 0,9 вказує на наявність стенозу в артеріях нижніх кінцівок. За результатами отриманих показників ІКПТ виконували оцінку ступеня компенсації колатерального кровообігу: значення від 0,9 до 0,7 відповідає стадії компенсації, від 0,6 до 0,4 — субкомпенсації, менше ніж 0,4 — декомпенсації.

Для визначення довжини тіла стоячи використовували дерев'яний ростомір (точність вимірювання 0,1 см), який виглядає як стояк завдовжки 2 м, закріплений на підставці розміром 70 х 45 см, з відкидною лавкою на висоті 40 см, для вимірювання зросту сидячи. Пацієнт стоїть на площадці ростоміра спиною до вертикального стояка

у випрямленому положенні, торкаючись стояка п'ятками, сідницями, міжлопатковою ділянкою та потилицею, руки опущені, п'ятки разом, носки врізнобіч. Голові надають положення, за якого нижній край очної орбіти та верхній край козелка вуха знаходяться в одній горизонтальній площині. На стояку закріплена рухома муфта з горизонтальною планшеткою, яку під час вимірювань опускають до тім'яної кістки обстежуваного без натискання.

Масу тіла вимірювали в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисали паралельно тулубу на вагах-імпедансометрії Omron BF 51, вимірювання проводили в легкій одежі, натщесерце, точність вимірювання 0,01 кг.

Індекс маси тіла розраховували за формулою:

$$IMT = m/p^2,$$

де m — маса тіла (кг); p — зріст (m^2).

Окрім цього, певній когорті пацієнтів було запропоновано пройти Опитувальник якості життя при хронічній венозній недостатності (CIVIQ), який був нами адаптований до українських пацієнтів. Опитувальник CIVIQ був розроблений Launois з співавторами у 1996 році. Цей опитувальник щодо конкретного захворювання, а саме ЗПС, продемонстрував свою валідність, відмінну внутрішню послідовність, високу відтворюваність. Це цінний інструмент для оцінки якості життя пацієнтів у амбулаторних умовах. Хоча опитувальник CIVIQ часто використовується у дослідженнях та, наразі, доступний 13 мовами, його властивості ще недостатньо задокументовані в популяціях [16, 17, 19].

З таблиці 1 видно, що опитувальник CIVIQ складається з 20 питань та дає глобальну оцінку за чотирма окремими характеристиками: фізичні (пункти 5–7 та 9), психологічні (пункти 12–20), соціальні (пункти 8, 10 і 11) та рівень болю (пункти 1–4). Всі питання мають п'ять варіантів відповідей, з вищими балами, що відображає більш серйозне порушення.

Усі пацієнти були поінформовані щодо суті клінічного дослідження і остаточно зараховувались до групи тільки після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Таблиця 1. Опитувальник CIVIQ якості життя при хронічній венозній недостатності

1. Якщо протягом останніх чотирьох тижнів ви відчували біль у щиколотках або ногах, якою була інтенсивність болю?
2. Протягом останніх чотирьох тижнів, якою мірою ви відчували занепокоєння/обмеження у своїй роботі чи в чомусь через проблеми з ногою?
3. Чи спали ви погано через проблеми з ногами протягом останніх чотирьох тижнів і як часто? Протягом останніх чотирьох тижнів, наскільки ваші проблеми з ногами турбують/обмежують вас під час виконання перелічених нижче рухів чи дій?
4. Тривале стояння
5. Підйом по сходах
6. Присідання
7. Швидка ходьба
8. Подорож на автомобілі, автобусі, літаку
9. Робота по дому (робота на кухні, носіння дитини, прасування, миття підлоги чи меблів, виконання ручної роботи)
10. Похід на дискотеки, весілля, вечірки, коктейлі
11. Заняття спортом, фізичні навантаження В якій мірі наступне речення відповідає тому, що ви відчували протягом останніх чотирьох тижнів?
12. Я відчуваю себе на межі
13. Я швидко втомлююся
14. Я відчуваю себе тягарем для людей
15. Я повинен завжди вживати заходів обережності (наприклад, розтягувати ноги, уникати тривалого стояння).
16. Я соромлюся показувати ноги
17. Я легко дратуюся
18. Я відчуваю себе інвалідом
19. Мені важко збиратися вранці
20. Мені не хочеться виходити

Статистичний аналіз проводився за загальноприйнятими методиками варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали суттєвими при рівні значимості $p \leq 0,05$. Кореляційний зв'язок встановлювався за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

Результати. Згідно до дизайну у дослідженні прийняли участь 76 пацієнтів, з них 49 жінок (64,47 %) та 27 чоловіків (35,53 %). Середній вік пацієнтів склав $43,07 \pm 2,31$ роки.

При опитуванні було встановлено, що найрозповсюдженішими коморбідними патологіями були ЦД 2-го типу у 39 пацієнтів (51,31 %), артеріальна гіпертензія у 21 па-

цієнта (27,63 %) та дисліпідемія у 29 пацієнтів (38,15 %). Роблячи висновки з такої коморбідності, можна сказати, що більшість пацієнтів, які прийняли участь у нашому дослідженні, мали метаболічний синдром, а саме — у 59 випадках (77,63 %).

При антропометричному обстеженні всі пацієнти мали ожиріння різного ступеню, що відповідає дизайну дослідження (рис. 1).

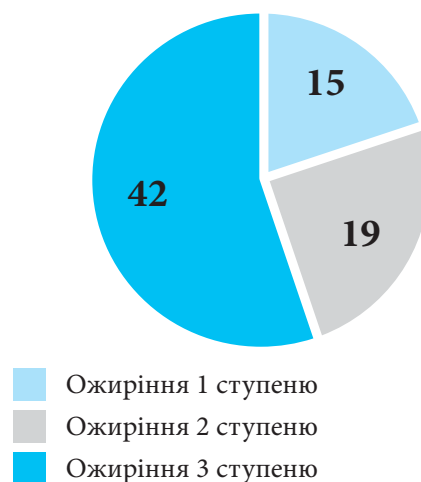


Рис. 1. Розподіл пацієнтів згідно до ступеню ожиріння

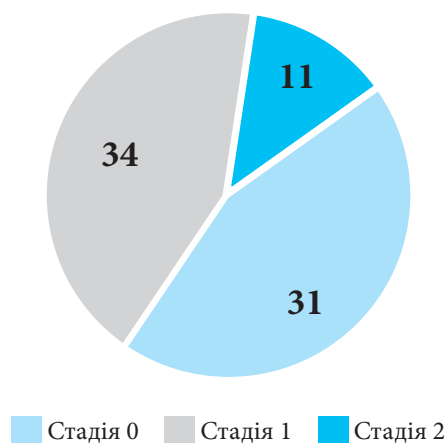


Рис. 2. Розподіл пацієнтів згідно до стадії ожиріння

Як видно з рисунку 1, більшість пацієнтів, а саме 42 (55,26 %) пацієнти мали ожиріння 3 ступеню, 19 (25,00 %) — ожиріння 2 ступеню та 15 (19,74 %) пацієнтів — ожиріння 1 ступеню.

Окрім традиційної класифікації тяжкості ожиріння згідно до ІМТ, наразі у світі прийнято стадійну класифікацію ожиріння (рис. 2).

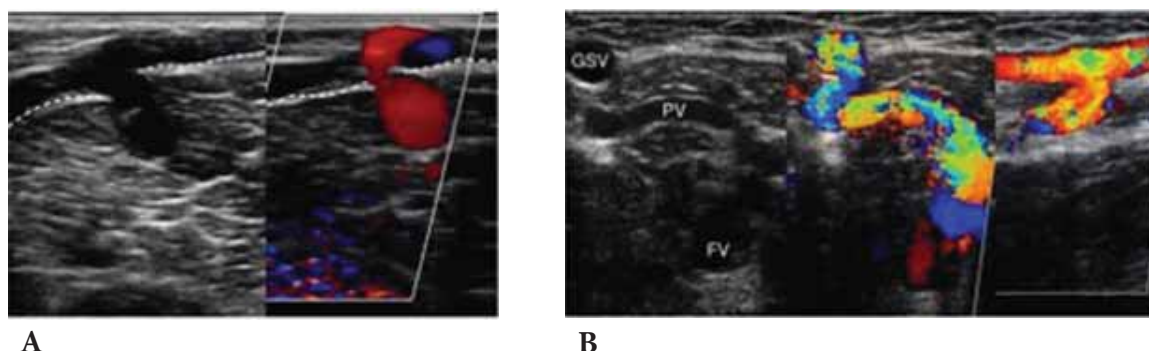


Рис. 3. Ультразвукове дослідження перфорантних вен

Примітки: А — розширена паратибальна перфорантна вена в області гомілки, яка проникає у м'язову фасцію (пунктирні лінії), В — розширена перфорантна вена стегнового каналу, яка з'єднує велику підшкірну вену та стегнову вену.

Як видно з рисунку 2, більшість пацієнтів ($n=34$) мали 2 стадію ожиріння. Згідно до сучасної класифікації це відповідає тому, що така когорта пацієнтів має мінімум одне серйозне ускладнення або ускладнення, що вимагає більш агресивного зниження МТ для ефективного лікування. Стадію 1 мали 31 пацієнт (40,79 %), що вказує на те, що ці пацієнти мають одне чи більше ускладнень від легкої до середньої ступені важкості, на які можна ефективно впливати за допомоги помірного зниження МТ. Та, лише 11 пацієнтів не мали ускладнень, пов'язаних з ожирінням.

При опитуванні щодо ймовірних скарг зі сторони НК майже всі пацієнти, а саме 73

(96,05 %) мали хоча б одну або декілька скарг, а саме: відчуття переповнення у нижніх кінцівках, тяжкість, біль, судоми, втома, набряки, особливо при стоянні та ходьбі, переміжна кульгавість. Таким пацієнтам було призначено проведення УзДС нижніх кінцівок.

За допомогою УзДС більшості пацієнтам було встановлено діагнози: хронічної венозної недостатності та варикозної хвороби вен НК, 48 пацієнтів (65,75 %) та 25 (34,25 %) відповідно. На УзДС картині хронічної венозної недостатності найчастіше реєструвалися: телеангіоектазії, лімфатичні набряки підшкірної клітковини, ретикулярний варикоз підшкірних вен. При постановці діагнозу варикозної хвороби

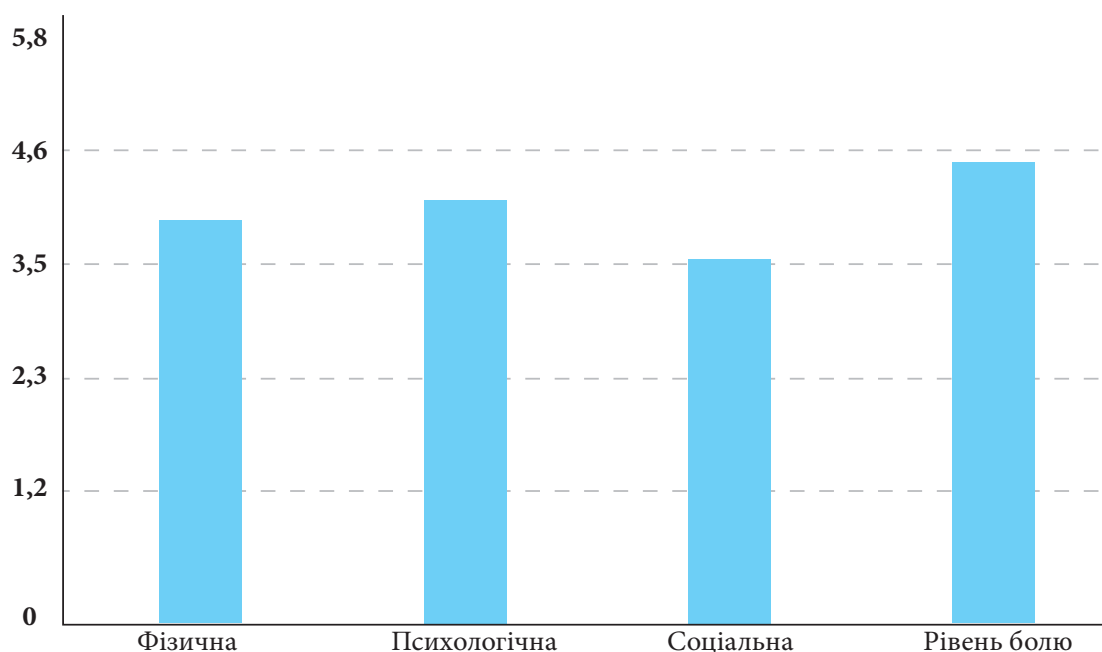


Рис. 4. Результати опитування за CIVIQ у обстежених пацієнтів

мали: ектазію перфорантних вен, варикозно розширені притоки великої підшкірної вени (ВПВ) та малої підшкірної вени (МПВ), рефлюкс, вузлуотворення, гіпоплазія ВПВ та МПВ, недостатність венозних клапанів (рис. 3).

Після отримання даних УЗДС НК, було проведено кореляційний регресійний аналіз за Спірменом та було визначено, що існує прямий тісний зв'язок між ступенем тяжкості ожиріння та розвитком хронічної венозної недостатності та варикозного розширення вен НК ($p=0,835$; $p=0,804$ відповідно).

Всі пацієнти, які пред'являли скарги, пройшли опитувальник CIVIQ (рис. 4).

Як видно з рисунку 4 за результатами опитувальника CIVIQ більшість пацієнтів мали скарги на біль у НК, а також на психологічний дискомфорт.

Зважаючи не все вищезазначене, є необхідність опитування пацієнтів щодо наявності скарг зі сторони НК з подальшим можливим більш поглибленим дослідженням, яке може включати УЗДС та використання опитувальника CIVIQ в амбулаторній практиці. Це пришвидшить діагностику та подальший менеджмент пацієнтів з ожирінням та ЗПС. Окрім цього, всім пацієнтам з ожирінням необхідно надавати рекомендації щодо раціональної харчової поведінки та фізичної

активності та, за потребою, рекомендувати поведінкову терапію.

Кожен практикуючий лікар повинен пам'ятати, що пацієнти з ожирінням без / або з коморбідною патологією потребують тривалого спостереження та підтримки на шляху до зниження, контролю МТ та покращення якості життя.

Висновки

1. Захворювання судин нижніх кінцівок є частою коморбідною патологією у пацієнтів з ожирінням.
2. Більшість пацієнтів когорти мали ожиріння 3 ступеню.
3. При проведенні ультразвукового дуплексного сканування нижніх кінцівок більшість пацієнтів мали хронічну венозну недостатність (65,75 %) та ознаки варикозної хвороби (34,25 %).
4. При проходженні адаптованого опитувальника CIVIQ було виявлено, що більшість пацієнтів скаржаться на больовий синдром та психологічні проблеми, пов'язані із захворюванням судин нижніх кінцівок.
5. Ультразвукове дуплексне сканування судин нижніх кінцівок є надійним помічником у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ожирінням.

Література

1. Менеджмент пацієнта з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, Волошин О.М., Суздаленко, О.В., Губка В.О., Мачуський С.М., Павліченко В.Д., Попова О.Г., Расул-заде С.Т., Український медичний часопис 1-2 (147-148) – I/IV 2022 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.227698
2. Наказ МОЗ України від 05.08.2009 No 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями».
3. Настанова 00499. Оцінка пацієнта з ожирінням. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3335>
4. Obesity in adults: a clinical practice guideline, Sean Wharton, David C.W. Lau, Michael Vallis, Arya M. Sharma and others CMAJ August 04, 2020 192 (31) E875-E891; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
5. Aghamohammadzadeh R., Greenstein A.S., Yadav R., Jeziorska M., Hama S., Soltani F., Pemberton P.W., Ammori B., Malik R.A., Soran H., Heagerty A.M. (2013) Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. J Am Coll Cardiol 62:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.027>
6. Appelman Y., van Rijn B.B., Ten Haaf M.E., Boersma E., Peters S.A. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. Atherosclerosis. 2015;241(1):211–8.
7. Baram A., Abdullah T. N., Taha A. Y. Femoropopliteal bypass for chronic lower limb ischemia: A prospective cohort study and single center cases series. International Journal of Surgery Open. 2019. Vol. 21. P. 1–6.
8. Bowlin S.J., Medalie J.H., Flocke S.A., Zyzanski S.J., Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. Am J Epidemiol. 1994;140(5):418–30.
9. Criqui M.H., Vargas V., Denenberg J.O., Ho E., Allison M., Langer R.D. et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. Circulation. 2005;112(17):2703–7.
10. Frank U., Nikol S., Belch J. et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa. 2019. Vol. 48, No. Supplement 102. P. 1–79.
11. Hooi J.D., Stoffers H.E., Knottnerus J.A., Rinkens P.E., van Ree J.W. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease and erection problems. Br J. Gen Pract. 2001;51(466):404.
12. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336643/WHO-EURO-2020-1468-41218-56059-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
14. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

15. Ix J.H., Biggs M.L., Kizer J.R., Mukamal K.J., Djousse L., Ziemann S.J. et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(9):1036–43.
16. Kalteis M., Berger I., Messie S., Werndl, Pistrich R., Schimetta W., Pölz W., et al. High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: early results of a randomized controlled study *J Vasc Surg.* 47 (4) (2008), pp. 822–829.
17. Lozano F.S., Launois R. Quality of life (Spain and France): validation of the chronic venous insufficiency questionnaire (CIVIQ) *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 (7) (2002), pp. 425–429.
18. Murabito J.M., Evans J.C., Nieto K., Larson M.G., Levy D., Wilson P.W. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143(6):961–5.
19. Neglén P., Hollis K.C., Raju S. Combined saphenous ablation and iliac stent placement for complex severe chronic venous disease *J Vasc Surg.* 44 (4) (2006), pp. 828–833.
20. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., Rolandsson O., Andersson B., Persson E. et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185–91.
21. Zheng Z.J., Rosamond W.D., Chambless L.E., Nieto F.J., Barnes R.W., Hutchinson R.G. et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med.* 2005;29(5 Suppl 1):42–9.

Pathological changes in the vessels of the lower extremities in obese patients

Lahoda D., Velychko V., Danylchuk H., Venher Y., Malcheniuk D.

Abstract

Today, the problem of overweight and obesity is considered a worldwide pandemic. Thus, in the new 2022 report of the World Health Organization (WHO) on obesity in the European region, it is emphasized that the prevalence of overweight and obesity in the region has reached epidemic proportions and continues to grow. It is well known that obesity leads to the occurrence of cardiovascular diseases, oncological diseases, type 2 diabetes mellitus (T2D) and problems with the musculoskeletal system, which significantly affects the quality and length of a person's life. According to research data, the relationship between body mass index and lower extremity joint pain has not been clearly established and remains controversial. While some studies have shown that obesity is associated with a higher prevalence and incidence of DPV, other researchers have failed to find a similar association. Some data even indicate an inverse relationship between BMI and prevalent DPV. Our study was retrospective in nature. According to the design, we analyzed 76 charts of patients with a diagnosis of "obesity" who underwent outpatient treatment at the office of the "School of Diabetes and Overweight" of the City Health Center of Odesa. The patients were offered to undergo ultrasound duplex scanning of the vessels of the NC along with an anthropometric examination. Comprehensive ultrasound was performed on the TOSHIBA APLIO MH diagnostic system (Japan). In addition, a certain cohort of patients was asked to take the Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire (CIVIQ), which we adapted for Ukrainian patients. The CIVIQ questionnaire was developed by Launois with co-authors in 1996. This disease-specific questionnaire, namely DPV, has demonstrated its validity, excellent internal consistency, and high reproducibility. It is a valuable tool for assessing the quality of life of patients in an outpatient setting. During the survey, it was established that the most common comorbid pathologies were T2DM in 39 patients (51.31 %), AH-21 (27.63 %) and dyslipidemia in 29 patients (38.15 %). Drawing conclusions from such comorbidity, we can say that the majority of patients who took part in our study had metabolic syndrome, namely in 59 cases (77.63 %). Most of the patients namely 42 (55.26 %) patients had grade 3 obesity, 19 (25.00 %) grade 2 obesity and 15 (19.74 %) patients had grade 1 obesity. When asked about possible complaints from lower limbs, almost all patients, namely 73 (96.05 %) had at least one or several complaints, namely: a feeling of fullness in the lower extremities, heaviness, pain, cramps, fatigue, swelling, especially with standing and walking, intermittent lameness. Such patients were prescribed ultrasound of the lower extremities. With the help of ultrasound, the majority of patients were diagnosed with: chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower limbs, 48 (65.75 %) and 25 (34.25 %), respectively. After obtaining the data of ultrasound lower limbs, a Spearman correlation regression analysis was conducted and it was determined that there is a direct close relationship between the degree of obesity severity and the development of chronic venous insufficiency and varicose veins of the NK ($\rho=0.835$; $\rho=0.804$, respectively). Considering not all of the above, there is a need to survey patients about the presence of complaints from the side of lower limbs with further possible more in-depth research, which may include ultrasound and the use of the CIVIQ questionnaire in outpatient practice. This will speed up the diagnosis and further management of patients with obesity and DPV. In addition, all patients living with obesity should be given recommendations on rational eating behavior and physical activity and, if necessary, recommend behavioral therapy.

Keywords: obesity, diseases of peripheral vessels, comorbid pathology, chronic venous insufficiency, varicose veins.

SUDOSCAN



Neurology



Diabetology



Oncology

Простий тест для виявлення
і спостереження вегетативної
периферичної невропатії



impetomedical

- ШВИДКИЙ
- НЕІНВАЗИВНИЙ
- ОБ'ЄКТИВНИЙ
- КІЛЬКІСНИЙ

Офіційний представник в Україні:
компанія «Мед Ек Сервіс»

Багатоканальний тел.:
(044) 545 77 05, (044) 235 95 33
<https://medek.company.site/>
<https://mes.com.ua/>

 @diabetes.ukraine
 Инсулиновые помпы Украина

ТОВ «МедЕкСервіс» —
ЕКСПЕРТ В СИСТЕМАХ
МОНІТОРИНГУ ГЛЮКОЗИ:
ВІД ПЕРСОНАЛЬНОГО
МОНІТОРИНГУ ДО
ПРОФЕСІЙНОГО

Не хвилюйтесь,
Ваш діабет завжди
під контролем!



Повна інтелектуальна система безперервного моніторингу глюкози
разом із інсуліновою помпою 640G і 720G-надійні помічники
для підтримання цукру крові завжди в нормальному діапазоні



Замовити та
купити можливо
за посиланням



Завантажити
додаток Guardian
Connect™



Завантажити
додаток Guardian
Connect™



Дізнайтесь більше
на youtube каналі

Офіційний представник в Україні:
компанія «Мед Ек Сервіс»
Багатоканальний тел.: (044) 545 77 05
(044) 235 95 33

<https://medek.company.site/>
<https://mes.com.ua/>
@diabetes.ukraine

Инсулиновые помпы Украина

ВІДДІЛЕННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

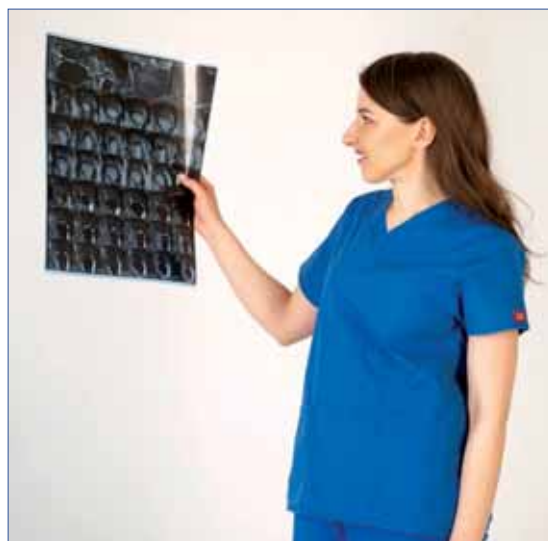


КРОК У ЗДОРОВЕ МАЙБУТНЄ КРАЇНИ

Лікарі — це теж фронт, який відстоює здорове майбутнє країни. Наше з вами благополучне завтра. Кожен на своїй позиції... Ба більше, ми, лікарі, як і повинні діяти професіонали, ще й посилюємо ці позиції, відкриваючи нові напрямки. До прикладу, відкриття першого та єдиного в Україні «Відділення кардіометаболічних захворювань».

Відділення кардіометаболічних захворювань є новою складовою частиною Клініки для дорослих Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України. Центр дитячої кардіології та кардіохірургії був створений хірургом-кардіологом зі світовим ім'ям професором Іллею Миколайовичем Ємцем понад 10 років тому та одразу став провідним центром не

тільки нашої країни у галузі хірургічного лікування вроджених вад серця навіть у наймолодших пацієнтів. У цьому центрі успішно лікують дітей зі всіх регіонів нашої країни та з багатьох інших країн. Подальший розвиток цього центру обумовив необхідність відкриття клініки для дорослих, в якій застосовуються найбільш сучасні та ефективні діагнос-



Ми працюємо разом

ЗАРАДИ ВАШОГО СЕРЦЯ





тичні та лікувальні методи обстеження та лікування хворих з різними захворюваннями серцево-судинної системи.

Тож 12 травня 2022 під час воєнного стану в київській Клініці для дорослих Центру дитячої кардіології та кардіохірургії відкрилось це унікальне Відділення кардіометаболічних захворювань. Керівником Відділення є відомий вчений, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика Маньковський Борис Микитович.

Також варто зауважити, що для всієї команди Відділення кардіометаболічних захворювань честю є те, що на відкриття до нас завітав Верховний Головнокомандувач, Президент України та лідер всього демократичного світу Володимир Олександрович Зеленський, а також чинний Міністр охорони здоров'я України Віктор Кирилович Ляшко. Разом ми зробили крок у здорове майбутнє країни.

У ЧОМУ Ж УНІКАЛЬНІСТЬ ЦЬОГО НАПРЯМКУ?

І як його поява змінить підхід до лікування українських пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями (поєднання цукрового діабету 2-го типу або переддіабету та серцево-судинних захворювань)?

Кардіометаболічна медицина є новітнім медичним напрямком, який розвивається у розвинених країнах світу. Відділення кардіометаболічних захворювань перше і поки єдине в нашій країні. На сьогодні в Європі та США налічується всього 12 таких відділень, і ми в цьому списку. Тож Україна сьогодні поміж лідерів, які першими в світі впроваджують та розвивають цей напрямок медицини.

Це досягнення, яке важливо усвідомити, адже бути лідерами для українців (і в науковій сфері також) має стати нормою.

Зауважимо, що завідувачем відділення кардіометаболічних захворювань є інтервенційний кардіолог, кандидат медичних наук, заслужений лікар України Євген Юрійович Марушко. Також Євген Юрійович є активним науковцем, учасником та спікером конференцій не лише в Україні, але й поза межами.

Як відомо, цукровий діабет — одне з найрозповсюдженіших порушень метаболізму серед населення у всьому світі, і за прогнозами, на жаль, кількість хворих буде лише зростати. Крім того, цукровий діабет є комплексним захворюванням, що швидко призводить до уражень багатьох органів (системний атеросклероз з розвитком інфарктів міокарда, інсультів та порушення кровотоку в нижніх кінцівках, діабетичним ураженням нирок, очей, ураженням нервів та розвитком діабетичної стопи, що часто закінчується ампутацією).



ВІДДІЛЕННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Разом з цим кожен п'ятий пацієнт з інфарктом міокарда має підтверджений чи невиявлений цукровий діабет. Тому пацієнтів із хворим серцем необхідно обстежувати на діабет і, навпаки, людей з діабетом треба систематично обстежувати на хвороби серця! Саме для таких пацієнтів в Клініці для дорослих Центру дитячої кардіології та кардіохірургії було створене перше кардіометаболічне відділення в Україні.

Основною особливістю відділення, в першу чергу, є цілісний погляд на організм людини та комплексний підхід до лікування пацієнта.

Розповідає завідувач відділення Євген Юрійович Марушко: «Ми лікуємо людину, а не хворобу! Щоб пацієнта не лікували всі «потроху» у різних медичних центрах чи поліклініках. Адже через відсутність комунікації між медичними працівниками, кожен з лікарів поняття не має щодо повної картини пацієнта.

Унікальність нашого відділення полягає в тому, що ми створили багато профільну команду професіоналів. Наше відділення об'єднує кардіологів, ендокринологів, неврологів, психологів, дієтологів та реабілітологів. Такий склад команди необхідний для того, щоб комплексно допомогти пацієнту, адже цукровий діабет негативно впливає на весь організм та спричиняє порушення багатьох обмінних процесів, в результаті чого страждають серце, нирки, зір, кінцівки, з'являється надмірна вага. У медицині це називають метаболічним синдромом».

Зауважимо, що обстеження в цьому відділенні можливе не лише для пацієнтів із групи ризику (з надмірною вагою, із генетичною схильністю, курців), з цукровим діабетом або ж із підозрою на діабет чи переддіабет. Але й для тих, хто вже має хворобу серця, і, наприклад, пройшов стентування чи операцію. Це допоможе попередити рецидиви або зупинити прогресування хвороби (звичайно, при умові, якщо вони будуть дотримуватися наших рекомендацій).



Також, неможливо не згадати програму «ДІАБЕТ ОДНОГО ДНЯ». Це можливість пройти усі необхідні обстеження в одному місці за короткий час. Пацієнту не потрібно залишатися на ніч у лікарні! Лише впродовж одного дня людина проходить повне кардіологічне та ендокринологічне обстеження, яке включає:

- огляд кардіолога та ендокринолога;
- розширений перелік аналізів (крім стандартних, ще й новітній моніторинг глікемії, глікований гемоглобін, біохімічну панель, оцінку функції нирок, обстеження щитоподібної залози), оцінка мікроальбумінурії для виявлення найбільш ранніх стадій ураження нирок при метаболічних захворюваннях;
- електро- та ехокардіографію, ультразвукове обстеження судин головного мозку, шиї, нирок та нижніх кінцівок, УЗД наднирників та щитоподібної залози;
- тест із фізичним навантаженням;



Ми працюємо разом

ЗАРАДИ ВАШОГО СЕРЦЯ





- при потребі комп'ютерну томографію, МРТ, стрес-ехокардіографію із внутрішньовенним введенням добутаміну. Ми є єдиним в Україні центром, що проводить ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу для виявлення коронарної мікровазкулярної дисфункції.

Окрім того, до усіх обстежень та консультацій кардіолога і ендокринолога в програму входять консультації дієтолога, фізичного терапевта та психолога харчової поведінки.

І, звичайно, основна перевага лікування в відділенні кардіометаболічних захворювань в тому, що якщо під час обстеження лікарі виявили проблему з серцем, то її спеціалізоване лікування одразу можна розпочати в Клініці для дорослих Центр дитячої кардіології і кардіохірургії.

НАШІ ПЕРСПЕКТИВИ

Цьому розділу ми б хотіли приділити особливу увагу, адже для будь-якого проєкту дуже важливо мати стратегічний план розвитку. Не просто відкрили, а далі воно "якось само-собой", а важливо є розуміти якими повинні бути тактичні та стратегічні цілі та кроки. І саме про деякі з них ви дізнаєтеся далі...

Відділення кардіометаболічних захворювань вже розвивається в декількох напрямках.

Ми плануємо співпрацювати з нашими колегами за кордоном. Станом на сьогодні у США та Канаді є уже декілька кардіометаболічних відділень, які підтримують постійні контакти між собою. Вони об'єднані у кардіометаболічну мережу. У нас є домовленість з американським доктором, одним із найвідоміших фахівців кардіометаболічної медицини, професором Майклом Косібородом. Саме він створив мережу кардіометаболічних клінік, і ми теж маємо намір стати частиною цього міжнародного проєкту. Не лише увійти в склад, а й працювати на рівні провідних країн — США, Канади та ін. країн.

Також, команда відділення бере участь у дослідженні світового рівня, який має на меті дослідити генетичні та фенотипічні характеристики у хворих із цукровим діабетом 2-го типу. Цей проєкт дослідження проводиться з провідними фахівцями з університетів Фінляндії, Швеції та Норвегії.

До речі, коли мова йде про генетичні дослідження, ми з радістю загадаємо ще одного працівника відділення без якої не уявляємо нашу команду. Це – Сасенко Яна Андріївна, яка є провідним ендокринологом ДУ «НПМЦДКК МОЗ України».

Команда відділення має на меті взяти участь у проєкті з дослідниками університету Гельсінкі, у ході якого будуть досліджуватися генетичні та деякі біохімічні фактори, які обумовлюють розвиток таких ускладнень цукрового діабету, як ураження нирок, депресія, когнітивні порушення, а також зв'язок з генетичними особливостями конкретного пацієнта.

Євген Юрійович зазначив: «Найголовніше для нас це можливість поділитися досвідом та напрацюваннями з українськими лікарями. Ми чітко розуміємо, що знання це постійна динаміка і постійний обмін досвідом.



Тож ми не будемо обмежуватися лише контактами з іноземними партнерами, а плануємо активно співпрацювати з нашими кардіологами, сімейними лікарями, ендокринологами та діабетологами. Ми відкриті до якісної співпраці, бо розуміємо, що єдиною командою ми будемо здоровою та надійною Україною – тож зробимо цей крок у здорове майбутнє країни разом!»

Софія Рудік



АКАДЕМІЯ ДІАБЕТУ: ВІД А ДО Я



МІЖНАРОДНИЙ ОСВІТНІЙ ПРОЄКТ

Проєкт має на меті презентацію актуальної сучасної інформації про всі аспекти діагностики й лікування цукрового діабету для лікарів усіх спеціальностей, що цікавляться проблемами діабету



 Борис Маньковський



 Борис Дразнін



 Яніна Сасенко



 Євген Мошкович

ПРОЄКТ, ЩО НАДИХАЄ ПРАЦЮВАТИ!

diabetes-academy.org