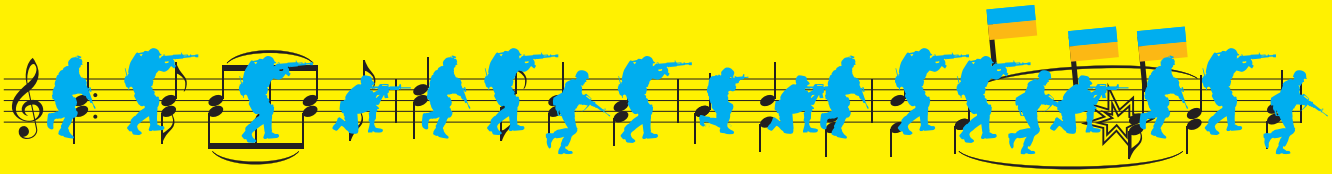
ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

DOMC

№6 (XI) 2022

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



Ще не вмер - ла У - кра - ї - ни ні сла - ва, ні во - - ля,

ще нам, брат - тя ук - ра - їн - ці, у - сміх - неть - ся до - ля.

Зги - нуть на - ші во - рі - жень - ки, як ро - са на сон - ці.

За - па - ну - єм і ми, брат - тя, у сво - їй сто - рон - - - ці.

Ду - шу й ті - ло ми по - ло - жим за на - шу сво - бо - - - ду

і по - ка - жем, що ми, брат - тя, ко - заць - ко - го ро - ду.

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 котранспортера глюкози 2 типу.
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
* єдиний іНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, http:\\www.drlz.com.ua.дані на 20.09.2022.

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 натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. ***Показання.*** *Цукровий діабет 2 типу.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 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 діабету 2 типу. *Серцева недостатність.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. *Хронічна хвороба нирок.* Лікарський засіб Форксіга 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 зниження 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 Форксіга 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 відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. ***Особливості застосування.*** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного 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 помірного зниженням артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози 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 міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз 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 призупинити; 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 гангрену Фурньє, застосування препарату Форксіга 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 блістері, по 3 блістери у картонній коробці. ***Термін придатності.*** 3 роки. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Реєстраційні посвідчення*** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкції 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. *Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ***Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою*** PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. ***Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням***: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь- ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека»
© AstraZeneca 2013-2022

UA-3788 Approved September 2022

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

AstraZeneca

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 6 (XI) 2022

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9 Емпагліфлозин пригнічує запалення макрофагів через сигнальний шлях AMPK та відіграє роль при атеросклерозі
Чжи Фу, Хуалін Цзю, Фуюн Ву, Цзань Ту, Цзяо Донг, Хуацзян Цзи, Хуацзян Цзи, Жень Као

Empagliflozin inhibits macrophage inflammation through AMPK signaling pathway and plays an anti-atherosclerosis role
Jie Fu, Hualin Xu, Fuyun Wu, Qiang Tu, Xiao Dong, Huaqiang Xie, Zheng Cao

ОГЛЯДИ

21 Роль гіперглікемії в перебігу інсультів у пацієнтів з цукровим діабетом
Маньковський Б. М.

The role of a hyperglycemia in the course of strokes in patients with diabetes
Mankovsky B. M.

СИЛАБУС
ГРАНД РАУНД

33 Аналоги ГПП-1. Вчора-Сьогодні-Завтра
Маньковський Б. М., Костіцька І. О.

Analogues of GLP-1. Yesterday-Today-Tomorrow
Mankovsky B. M., Kosticka I. O.

37 Алгоритм призначення цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті 2-го типу
Маньковський Б. М., Саєнко Я. А.

Algorithm for prescribing hypoglycemic medications for type 2 diabetes
Mankovsky B. M., Saenko Ya. A.

Електронну версію журналу представлено на сайті www. diabetes-ukraine.org.ua, а також на сайті Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського в розділі «Наукова періодика України»

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Біссельс Гірт-Ян (Нідерланди)
Власенко М. В. (Україна)
Галушко О. А. (Україна)
Глонті Саломе (Грузія)
Груп Пєр-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Зіглер Ден (Німеччина)
Зіммет Пол (Австралія)
Караченцев Ю. І. (Україна)
Кепмлер Пітер (Угорщина)
Комісаренко С. В. (Україна)
Кравчун Н. О. (Україна)
Кучмеровська Т. М. (Україна)
Міщенко Т. С. (Україна)
Нагібін В. С. (Україна)
Паньків В. І. (Україна)
Саєнко Я. А. (Україна)
Урбанович А. М. (Україна)
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

ЗАСНОВНИК
ВГО «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:
13.12.2022 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ 37 від 13.12.2022 р.

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право 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® D_3

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 № UA/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 холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D_3. 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. Псевдогіпервітаміноз D. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зареєстровані на тій 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 D_3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

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

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

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 6 (XI) 2022

Зміст

43 65 років клінічного використання метформіну: найновіші дані
Саєнко Я. А.

65 years of clinical use of metformin: the most recent data
Saenko Ya. A.

47 Контроль ваги як невід'ємна складова сучасної стратегії лікування та попередження цукрового діабету
Маньковський Б. М., Урбанович А. М.

Weight control as a necessary component of the modern strategy for the treatment and prevention of diabetes
Mankovsky B. M., Urbanovich A. M.

53 Цифрова грамотність для лікарів
Мороз В.

Digital education for doctors
Moroz V.

ТОЧКА ЗОРУ

60 Як розуміти сучасні цифрові технології аби не потрапляти в пастки кіберзлочинців та дезінформації онлайн
Віталій Мороз

How to understand modern digital technologies and not to fall into the traps of cybercriminals and misinformation online
Moroz B.

ПІДСУМКИ 2022

65 Кардіометаболічна медицина — підсумки року
Марушко Є. Ю.

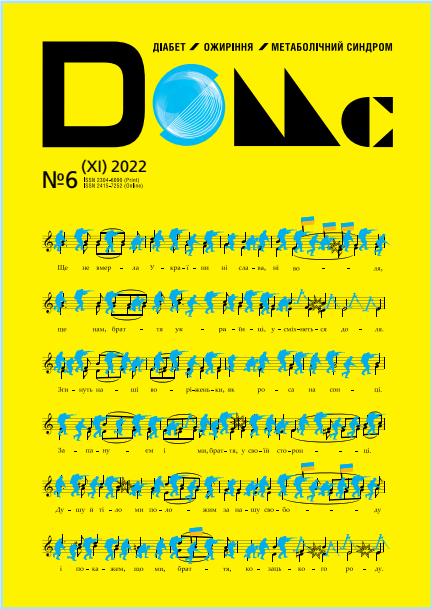
Cardiometabolic medicine — results of the year
Marushlo E. Yu.

68 Українська діабетологічна асоціація — підсумки року

Ukrainian Diabetology Association — results of the year

70 Нобелівська премія 2022

Nobel prize 2022



Обкладинка шостого номера журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена незламності та героїзму ЗСУ. З глибокою вдячністю та нескінченою повагою до воїнів України!
Художник Нікіта Тітов.
https://www.instagram.com/nikita_v_titov/

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

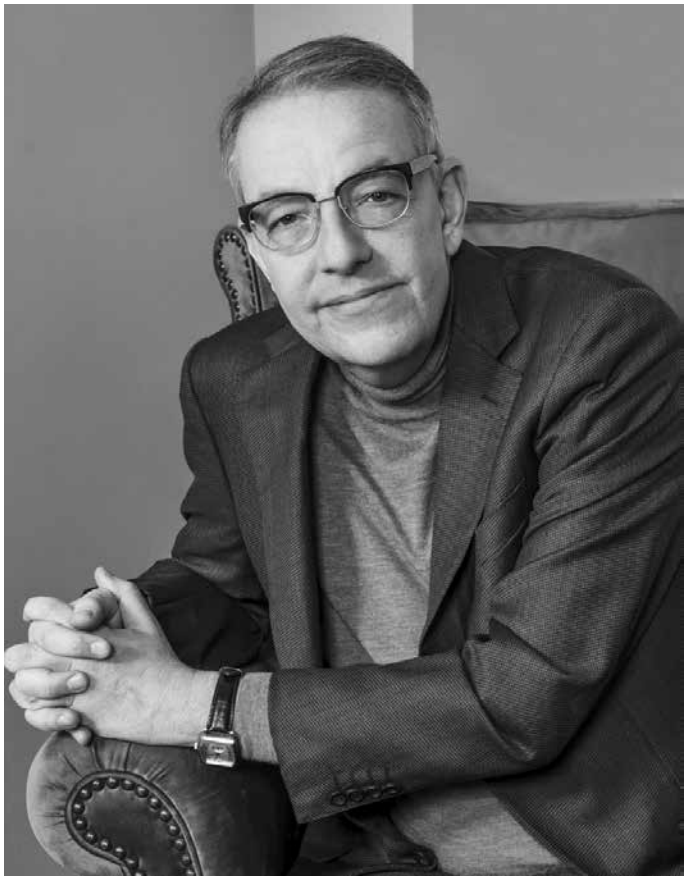
VIRA PRODGECT

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

Підсумки 2022

Київ 2022
16-17 грудня
Premier Palace Hotel



Дорогі колеги!

Пропонуємо Вашій увазі останній в цьому році випуск нашого журналу. Рік, що завершується, назавжди увійде в історію нашої країни та кожного з нас — і медичних працівників, і науковців, і наших пацієнтів. Ми вважаємо дуже важливим, що журнал продовжував видаватися в найважчий воєнний час і це, звичайно, було можливим лише завдяки Вашій увазі та підтримці, шановні колеги! Ми продовжуємо працювати, зустрічатися, обмінюватися медичними новинами, ми це робитимемо і в майбутньому.

Дозвольте побажати Вам, дорогі колеги, Перемоги та миру! Я впевнений, що це — головне побажання для всіх нас напередодні Нового Року та Різдва!

З глибокою повагою,
Щиро Ваш,
Борис Маньковський

ЗПА — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі[1,3].

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650–1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128. 5. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням*.

‡ 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 інсульту 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 при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу: Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. 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 і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30- 60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м 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 слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № 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, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 028200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».* **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (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, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти 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 у 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 у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № 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 у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Boehringer Ingelheim

PC-UA-101182 Metabolism JARDIANCE-09.22

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

Склад*. *Діюча речовина:* гліклазид; *1 таблетка містить* гліклазиду 60 мг; *допоміжні речовини:*лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма*.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група*.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості*.** Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоциклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання*.** Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання*.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування грудю.**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.** Препарати, які ймовірно підвищуватимуть ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи Н2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, нашкірнв та ректальні препарати) та тетракозактид,внутрішньовенні: ритодрин, сальбутамол, тербуталін, препарати звіробою. Препарати, які можуть спричинити дисглікемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолони. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування*.** Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: незадовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю*.** Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*.** Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози*.** Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування*.** Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції*.** Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка*.** По 15 таблеток у блістері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блістерів у коробці з картону. **Категорія відпуску*.** За рецептом.

* Для отримання повної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (р/п № UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

SERVIER

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

Матеріал призначений для поміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Copyright © 2022 ТОВ «Серв'є Україна».
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2021-2022)-28

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Емпагліфлозин пригнічує запалення макрофагів через сигнальний шлях AMPK та відіграє роль при атеросклерозі

Чжи Фу, Хуалін Цзю, Фуюн Ву, Цзань Ту, Цзяо Донг, Хуацзян Цзи, Хуацзян Цзи, Жень Као

https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.048

Резюме

Мета. *В останні роки деякі авторитетні клінічні дослідження продемонстрували, що інгібітор НЗКТГ-2 може знизити серцево-судинний ризик у пацієнтів з діабетом, що може означати, що інгібітор НЗКТГ-2 може мати також інші ефекти, крім зниження рівня глюкози в крові. У цьому дослідженні ми вивчали вплив емпагліфлозину на атеросклероз судин після усунення впливу діабету.*

Методи. *Взаємодію між інгібітором НЗКТГ-2 і сигнальним шляхом AMPK (аденозин S′-монофосфат-активованої протеїнкінази) щодо зменшення атеросклерозу вивчали як на мишах зі спонтанним атеросклерозом in vivo, так і на моделі запалення макрофагів, індукованого окисленими ліпопротеїнами низької щільності (окс-ЛПНЩ) in vitro. В експерименті in vivo ділянки стовбура аорти та аортального клапана фарбували олійним червоним, а рівень факторів запалення в ураженій тканині оцінювали за допомогою імуногістохімії. Далі збирали сироватки для виявлення рівнів факторів запалення. В експерименті in vitro відібрали лінію клітин RAW264.7 і використали окс-ЛПНЩ для індукції вивільнення прозапальних факторів, після чого додавали різні дози емпагліфлозину. Вимірювали фагоцитоз макрофагів до окс-ЛПНЩ та експресію факторів запалення на рівнях білка та РНК.*

Результати. *Емпагліфлозин зменшував площу атеросклеротичних бляшок та інфільтрацію макрофагів в атеросклеротичні бляшки, знижував експресію факторів запалення в місцевих бляшкових тканинах та сироватці крові мишей APOE$^{-/-}$, яких годували кормом з високим вмістом жирів. Емпагліфлозин може підвищувати рівень експресії білка p-AMPK, на який впливає окс-ЛПНЩ, у клітинах та знижувати рівень генної експресії факторів запалення та рівень експресії білка NF-κB, таким чином діючи проти атеросклерозу.*

Висновки. *Емпагліфлозин покращує енергетичний метаболізм і зменшує експресію факторів запалення шляхом активації AMPK. Оскільки емпагліфлозин пригнічує прогресування атеросклерозу, він може використовуватись для профілактики серцево-судинних захворювань.*

Ключові слова: *атеросклеротичний, емпагліфлозин, p-AMPK, макрофаг, запалення*

Чжи Фу (Jie Fu)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Хуалін Цзю (Hualin Xu)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Фуюн Ву (Fuyun Wu)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Цзань Ту (Qiang Tu)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Цзяо Донг (Xiao Dong)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Хуацзян Цзи (Huaqiang Xie)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Жень Као (Zheng Cao)
Серцево-судинне відділення, лікарня Тайхе, Хубейський медичний університет (Shiyan 442000, Hubei, China)

Вступ

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті в більшості регіонів світу [1]. Ліпідознижувальна терапія залишається наріжним каменем лікування атеросклеротичних захворювань. У настановах Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації кардіологів за 2019 р. рекомендується універсальне використання статинів для всіх категорій пацієнтів в групі високого ризику [2]. Однак продовжує існувати багато залишкових серцево-судинних ризиків навіть при стандартній медикаментозній терапії, що обмежує лікування для деяких пацієнтів [3]. Кілька досліджень показали, що статини підвищують ризик діабету у деяких пацієнтів. Коли статини знижують рівень холестерину, вони також знижують рівень коензиму Q10 [4]. Тому пошук лікування атеросклеротичних захворювань досі не завершений.

Атеросклероз — це хронічний запальний процес, що залучає кілька типів клітин і цитокінів [5]. При атеросклерозі макрофаги в тканинах є ключовими виконавцями секреції цитокінів [6]. Підвищена інфільтрація макрофагів у навколишніх тканинах стимулює місцеві запальні реакції, які призводять до підвищення рівнів фактора некрозу пухлини-α (TNF-α), інтерлейкіну-β (IL-1β) та інтерлейкіну-6 (IL-6) [7]. Ці прозапальні фактори можуть прискорювати процес атеросклерозу. Відповідно, втручання в запальний процес у кровоносних судинах може сприяти затримці прогресування атеросклерозу, що дозволить досягти мети лікування. В даний час не схвалено протизапальні види терапії для боротьби з атеросклерозом.

Клінічне випробування Empa-REG OUTCOME показало, що додавання інгібітора натрій-залежного транспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) емпагліфлозину до глюкозознижувальної терапії знижувало смертність від серцево-судинних захворювань на 38 % у групі лікування (5,9 % у групі плацебо; що відповідає зниженню відносного ризику на 38 %) [8].

Це означає, що емпагліфлозин може мати також інші ефекти, крім зниження рівня глюкози в крові. AMPK (аденозин 5'-монофосфат-активована протеїнкіназа) є ключовою молекулою в регуляції біоенергетичного метаболізму та відіграє центральну роль у вивченні цукрового діабету та інших захворювань, пов'язаних з метаболізмом [9]. Це датчик енергії, необхідний для контролю запалення макрофагів. За останнє десятиліття швидко накопичувалися свідчення того, що AMPK є ключовим регулятором метаболічних шляхів, які контролюють запалення [10, 11, 12, 13]. Емпагліфлозин як гіпоглікемічний засіб бере участь у процесі енергетичного метаболізму і теоретично має регуляторний вплив на AMPK, а також відіграє протизапальну роль, що заслуговує на подальше дослідження.

Метою цього дослідження було вивчити вплив інгібітора НЗКТГ-2 емпагліфлозину на атеросклероз у мишей APOE$^{-/-}$ без діабету та дослідити потенційний механізм дії лікарського засобу на сигнальний шлях AMPK на клітинному рівні.

Матеріали та методи

Годування та лікування тварин

10 мишей C57BL/6 J та 33 миші APOE$^{-/-}$ віком 6 тижнів були надані компанією Beijing Vitong Lihua Company. Миші APOE$^{-/-}$ отримували корм з високим вмістом жирів (D12108C), а миші C57BL/6 J — звичайний корм. Модель створювали протягом 8 тижнів, масу тіла та рівень глюкози в крові натще визначали щотижня. Через 8 тижнів 3 миші APOE$^{-/-}$ випадковим чином відібрали для фарбування аортальних судин олійним червоним, щоб перевірити успішність моделювання. 30 мишей APOE$^{-/-}$ випадковим чином розділили на 3 групи: модельну групу, групу низької дози і групу високої дози. Препарат вводили через зонд. Дозу препарату розраховували згідно з інструкцією щодо оральної дози препарату відповідно до співвідношення площі поверхні миші та людини. Емпагліфлозин (Boehringer Inheim Shanghai) вводили в дозі 1,3 мг/кг/д у групі низької дози та в дозі 3,2 мг/кг/д у групі високої дози. Модельній групі вводили аналогічний об'єм нормального фізіологічного розчину через зонд, цикл дозування становив 8 тижнів. Усі тварини отримували гуманний догляд допомогу. Всі дослідницькі програми були схвалені Комітетом з догляду за тваринами Хубейського медичного університету перед впровадженням, згідно з Настановами щодо

поводження з лабораторними тваринами Хубейського медичного університету.

Вимірювання атеросклеротичних уражень

Після цього, використовуючи анестезію шляхом передозування 3 % пентобарбіталу натрію у вигляді внутрішньоочеревинної ін'єкції, мишей умертвили і перфузували 2 % полімерами метанолу для очищення аорти. Взяли серце та аорту, вилучали з одного боку осі малої кривизни, що розділяє аорту, судинну тканину фарбували олійним червоним О. Серце піддавали резекції приблизно на 0,5 см нижче рівня лівого та правого передсердь, а корінь аорти заморожували для подальшого фарбування олійним червоним. Програмне забезпечення Image J використовували для мапування та аналізу зони атеросклеротичного ураження повної довжини аорти та поперечного зрізу судин кореня аорти.

Імунофлуоресцентне фарбування

Після парафінування тканини очищали деіонізованою водою, повністю просочували зрізи буфером для відновлення антигену. Тканину обводили пером Super PAP Pen. У коло додавали гасник спонтанної флуоресценції на 5 хвилин. Кола інкубували з 3 % BSA протягом 30 хвилин. Далі тканину рівномірно покривали первинними антитілами до CD68 кролика (1 мкг/мл) при температурі 4 °C протягом ночі. Після промивання та висушування зрізів наступного дня козячі антитіла до IgG кроликів (Abcam (Cy3®) AB97075 1:100) додавали як вторинні антитіла та інкубували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. В коло додавали відповідну кількість розчину барвника DAPI. Інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Нарешті планшет закривали гашеним антифлуоресцентним запечатувальним агентом. Зображення оглядали та отримували під флуоресцентним мікроскопом у темній камері.

Імуногістохімія тканин

Поперечний зріз судин аорти брали для імуногістохімічного дослідження. Тканину розрізали в парафіні та депарафінували, для відновлення антигену використовували відповідний розчин лимонної кислоти, а 3 % BSA використовували для запечатування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Первинні антитіла розподіляли, та антитіла до IL-6 (1:50, Wuhan Proteintech, 66,146-1-IG), IL-1β (1:50, Wuhan Proteintech, 66,737-1-IG) і NF-κB (1200, Wuhan Proteintech, 66,535-1-IG) інкубували при температурі 4 °C протягом ночі. Потім антитіла інкубували з відповідними вторинними антитілами, що зв'язують пероксидазу хрону, і фарбували DAB (Servicebio G1211). Потім планшети витримували з гематоксиліном протягом 3 хвилин, далі зневоднювали та запечатували. Зображення робили під мікроскопом, і результати кількісно визначали за допомогою програмного забезпечення Image Pro Plus версії 5.1 (Media Cybernetics, Inc.).

ELISA

Вилучене серце розсікали; кров (приблизно 0,7 мл ± 0,15 мл) відбирали шприцом на 1 мл при прямому огляді серця. Переносили у стерильну пробірку EP і залишали при кімнатній температурі протягом 1 години, потім зразки крові центрифугували при температурі 4 °C при 3000 об/хв протягом10 хвилин. Відбирали супернатант (250-350 мкл) і зберігали окремо в холодильнику при температурі -80 °C. Рівні сироваткових факторів запалення IL-6 та IL-1β вимірювали за допомогою набору Assaypro® Sandwich ELISA згідно з інструкціями виробника.

Культивування та обробка клітин

Лінію клітин RAW264.7 отримали з банку клітин ATCC. Лінію культивували в повному середовищі DMEM з високим вмістом глюкози, що містило 10% фетальної бичачої сироватки та 1 % пеніциліну/стрептоміцину. Клітини засівали в 6-лункові планшети. Коли ступінь злиття клітин досягав 60–70 %, додавали емпагліфлозин у вказаній концентрації та інкубували з окс-ЛПНЩ (80 нг/мл) протягом 24 годин. Інгібітор AMPK (Сполуку C) використовували для попередньої обробки клітин за 30 хвилин до додавання емпагліфлозину та окс-ЛПНЩ. Підтримували середовище інкубатора та постійну температуру 37 °C із 5 % CO^2.

Визначення проліфераційної здатності клітин

Клітини RAW264.7 на логарифмічних стадіях інокулювали у 96-лункові культуральні планшети та поміщали в інкубатор з 5 %

CO^2 при температурі 37 °C на 24 години. Коли щільність клітин досягала 60 %, безсироваткове середовище залишали без підживлення на 4 годин для синхронізації клітинного циклу. Потім додавали безсироваткове середовище DMEM, що містило емпагліфлозин в різних концентраціях, і інкубували протягом 24 годин. Для кожної концентрації відводили по 3 лунки. Після обробки в кожну лунку додавали 10 мкл CCK-8 і культивували при температурі 37 °C протягом 0–4 годин. Значення поглинання вимірювали при довжині хвилі 450 нм за допомогою зчитувального пристрою для мікропланшетів, а контрольна довжина хвилі становила 630 нм. Гістограму здатності клітин до проліферації будували за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8.0.2 і розраховували IC50.

Вимірювання поглинальної здатності макрофагів

Макрофаги засівали в конфокальні чашки 1 х 104/мл і обробляли, як описано для культурування клітин і обробки. Після відсутності підживлення сироватки протягом ночі до всіх зразків, крім групи негативного контролю, додавали 40 мкг/мл мічених Dil окислених ліпопротеїнів низької щільності (Guangzhou Yiyuan), захищали від інкубації на світлі протягом 3 годин, потім тричі промивали PBS, фіксували 4 % параформальдегідом протягом 5 хвилин, знову тричі промивали PBS та фарбували DAPI протягом 10 хвилин, потім оглядали клітини за допомогою конфокального мікроскопу.

Вестерн-блоттинг

Клітинні білки екстрагували з клітин RAW264.7 з використанням лізату RIPA (Beyotime) відповідно до інструкцій. Білки виділяли за допомогою 10% BIS-Tris гелю (Beyotime) методом SDS-PAGE і переносили на мембрану з ПВДФ (Thermo Fischer Science). Мембрану закривали блокуючим буфером (5 % знежиреного молока, розчиненого в трьох буферах, що містили TBS плюс 0,1 % Твіну 20) протягом 2 годин, а потім інкубували з первинними антитілами при температурі 4 °C протягом ночі. Сигнали імуногенезу були посилені вторинними козячими антитілами до IgG кроликів або щурів (Santa Cruz Biotechnology), міченими HRP. Сигнали білків виявляли за допомогою хемілюмінесцентного набору ECL (BL523A, BioSharp) на системі візуалізації Bio Rad ChemiDoc XRS+ (США). Експеримент повторювали >3 разів з певною кількістю маси.

Співвідношення розведення первинних антитіл були такими: антитіла до SGLT-2 (1:1000, Biyuntian, Cambridge, UK-AB204017), антитіла до AMPK (1:500, Wuhan Proteintech, 10929-2-AP) і антитіла до фосфорилювання AMPK (1:1000, Cell Signating-#2535).

Екстрагування РНК і ПЛР

РНК екстрагували з використанням TRIzol (Vazyme) відповідно до інструкцій виробника. Набір HIScript ii 1st Strand cDNA Synthesis Kit (Nanjing Novizan R211-02 100RXN) використовували для зворотної транскрипції.

кДНК ампліфікували за допомогою системи Bio-Rad T100 Thermal Cyler. У кількісному методі для фотографування цільової смуги використовували гелевий сканер, а рівень β-актину використовували як стандарт для порівняння (табл. 1).

Аналіз даних

Непарний t-критерій Стьюдента використовували для аналізу суттєвих відмінностей між двома групами.

Однонаправлений дисперсійний аналіз і корекцію Бонферонi використовували для визначення відмінностей між двома групами (програмне забезпечення GraphPad Prism версія 5.0; GraphPad Prism, США). Дані виражали як середнє значення ± стандартне відхилення (СВ). Після статистичної обробки різниця була статистично значущою, якщо P становило < 0,05. 95 % довірчий інтервал відображав рівень впевненості.

Результати

Використання емпагліфлозину зменшувало тяжкість атеросклерозу та інфільтрацію макрофагів у атеросклеротичних бляшках

Мишей $APOE^{-/-}$ годували кормом з високим вмістом жирів для індукування моделі атеросклерозу. Після успішного моделювання вводили емпагліфлозин для спостереження за терапевтичним ефектом препарату in vivo. Результати показали, що кількість

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

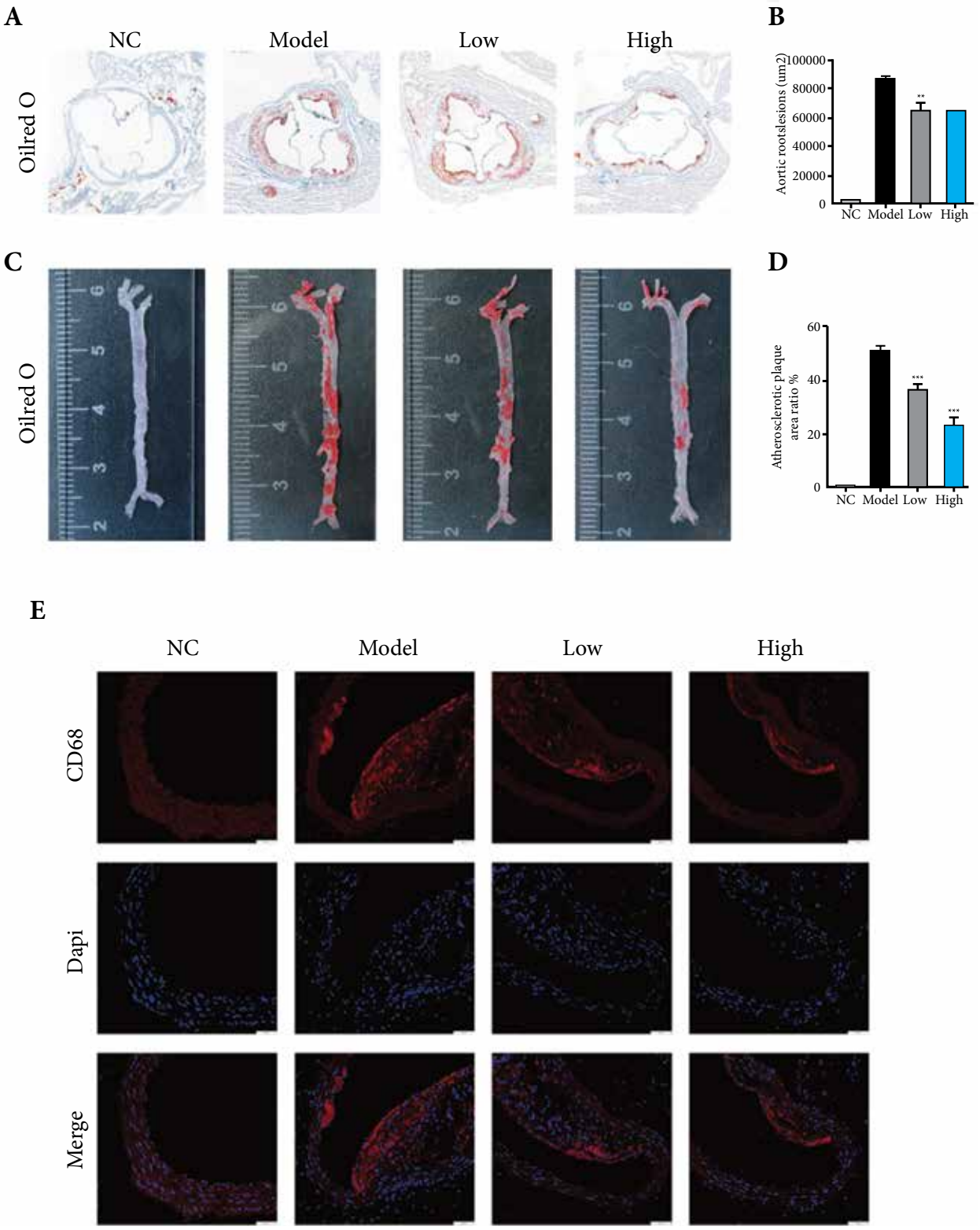


Рис. 1. *Емпагліфлозин може зменшувати атеросклеротичні бляшки та інфільтрацію макрофагів у бляшках. A. Фарбування кореня аорти олійним червоним (білий), судинна тканина (червоний), атеросклеротичні бляшки. B. Ділянка з наявними бляшками. C. Фарбування аорти олійним червоним по всій довжині (білий), судинна тканина (червоний), атеросклеротичні бляшки. D. Частка ділянки з бляшками. E. Флуоресцентне фарбування макрофагів CD68 у бляшках*

Примітки: темно-червона — судинна тканина; червоний — макрофаги. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Таблиця 1. *Послідовності праймера*

Послідовності праймера	
IL-1β, спрямування вперед GCAACTGTTCCTGAACTCAACT	Зворотне спрямування ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
IL-6, спрямування вперед TAGTCCTTCCTACCCCAATTTCC	Зворотне спрямування TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
TNF-α, спрямування вперед CCCTCACACTCAGATCATCTTCT	Зворотне спрямування GCTACGACGTGGGCTACAG
MCP-1, спрямування вперед TTCTTCGATTTGGGTCTCCTTG	Зворотне спрямування GTGCAGCTCTTGTCGGTGAA
B-актин, спрямування вперед GGCTGTATTCCCCTCCATCG	Зворотне спрямування CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

бляшок в стовбурі аорти та аортальному клапані зменшувалась після введення емпагліфлозину, причому площа бляшок зменшувалась при збільшенні дози препарату (Рис. 1A-D). Щоб дослідити інфільтрацію макрофагів у стінки судин, було проведене імунофлюоресцентне фарбування специфічного маркера макрофагів моноцитів CD68 у судинних поперечних патологічних зрізах атеросклеротичних бляшок.

Було виявлено, що червона флуоресценція в бляшках на стінках стовбура артерії була значно посилена порівняно з групою НК. Після введення емпагліфлозину червона флуоресценція в бляшках була послаблена порівняно з модельною групою, а інтенсивність флуоресценції в бляшках була додатково знижена в групі високої дози (Рис. 1E).

Використання емпагліфлозину знижувало рівень бляшок на аорті та рівні запальних цитокінів у сироватці мишей APOE$^{-/-}$, яких годували кормом з високим вмістом жирів

Рівні NF-kB, IL-6 та IL-1β у кожній групі тканин с бляшками виявляли за допомогою імуногістохімії. Позитивна експресія вищевказаних антитіл до факторів запалення була виявлена в атеросклеротичних бляшках модельної групи мишей. Після введення емпагліфлозину експресія NF-κB, IL-6 та IL-1β у бляшках була знижена порівняно з модельною групою та залежно від дози (Рис. 2A, B, C). Позитивна площа була статистично значущою при використанні програмного забезпечення Image J (Рис. 2D, E, F). Для того щоб зрозуміти вплив емпагліфлозину на сироваткові запальні цитокіни, встановлювали рівні запальних цитокінів у сироватці крові мишей. Було виявлено, що рівні запальних цитокінів IL-6 та IL-1β у сироватках модельної групи були значно вищими, ніж у нормальній контрольній групі. Рівні IL-6 та IL-1β у сироватці мишей, які отримували емпагліфлозин, були нижчими, ніж у тварин модельної групи, а рівні вищевказаних факторів запалення ще більше знижувалися при збільшенні дози препарату, причому дані були статистично значущими (Рис. 2G, H).

Використання емпагліфлозину може зменшувати масу тіла у мишей APOE$^{-/-}$, яких годували кормом з високим вмістом жирів

Під час експерименту щотижня реєстрували рівень глюкози в крові натще та масу тіла мишей вранці. Було виявлено, що маса тіла в модельній групі була загалом вищою, ніж у контрольній групі ($P < 0{,}05$), але значущої різниці між групою високої та низької дози не було ($P > 0{,}05$). Це означає, що препарат може сприяти зменшенню маси тіла мишей, яких годували кормом з високим вмістом жирів (Рис. 3A, B). У той же час дані щодо рівнів глюкози в крові мишей не виявили суттєвої різниці між групою лікування та контрольною групою (Рис. 3C, D) ($P > 0{,}05$). Це означає, що емпагліфлозин може не мати суттєвого впливу на рівень глюкози в крові у пацієнтів без діабету, збільшуючи сферу застосування препарату.

Вплив емпагліфлозину на активність макрофагів і ступінь утворення пінистих клітин

Метод Вестерн-блоттингу виявив експресію антитіл до НЗКТГ2, і результати показали наявність рецепторів НЗКТГ2 на макро-

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

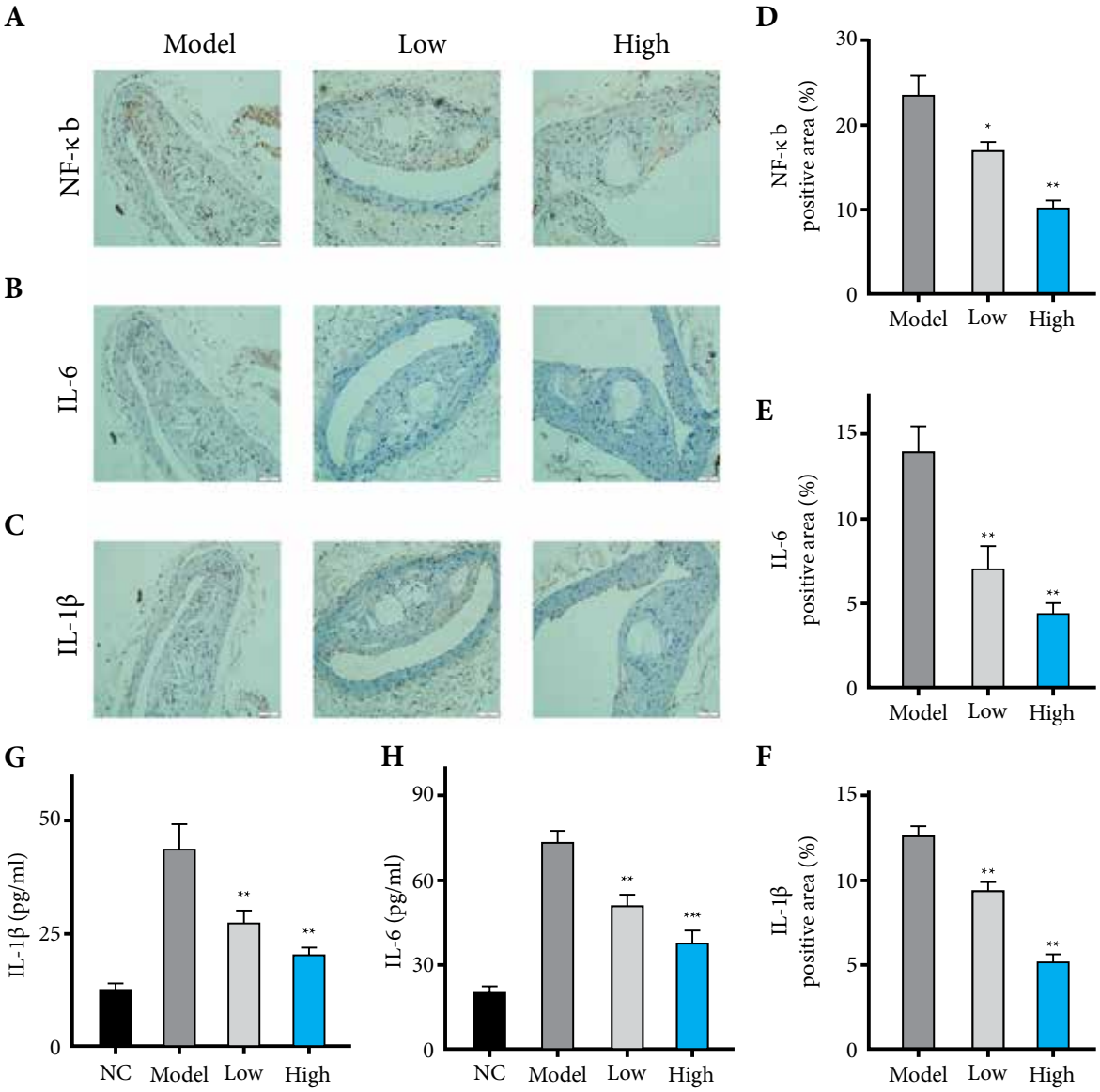


Рис. 2. *Емпагліфлозин знижує рівні факторів запалення в атеросклеротичних бляшках, а також у сироватці крові. A. Імуногістохімія судинного поперечного зрізу NF-κB. B. Імуногістохімія судинного поперечного зрізу IL-6. C. Імуногістохімія судинного поперечного зрізу IL-1β. D, E, F. Частка позитивної площі відповідних антитіл. G. Рівень IL-1β у сироватці крові. H. Рівень IL-6 у сироватці крові*

Примітки: *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.

фагах, причому емпагліфлозин не впливав на експресію білкових рецепторів (Рис. 4A). Вплив емпагліфлозину на життєздатність клітин визначали за допомогою вдосконаленого набору CCK-8. Результати показали, що емпагліфлозин пригнічує життєздатність клітин починаючи з концентрації 10 мкМ. Емпагліфлозин у концентраціях нижче 10 мкМ не мав значного впливу на життєздатність клітин RAW264.7 (Рис. 4B). Тому в наступних експериментах клітини RAW264.7 індукували шляхом додавання 1 мкМ або 5 мкМ емпагліфлозину в якості низької та високої дози відповідно. Фагоцитоз окс-ЛПНЩ макрофагами з утворенням пінистих клітин є ключовим в утворенні атеросклеротичних бляшок. Як наслідок, мічений Dil окс-ЛПНЩ (Guangzhou Yiyuan) обрали для оцінки фагоцитозу окс-ЛПНЩ макрофагами. Як показано на рисунку 4C, червона флуоресценція в групі, якій вводили емпагліфлозин, була слабшою, ніж у групі стимуляції Dil окс-ЛПНЩ, залежно від дози.

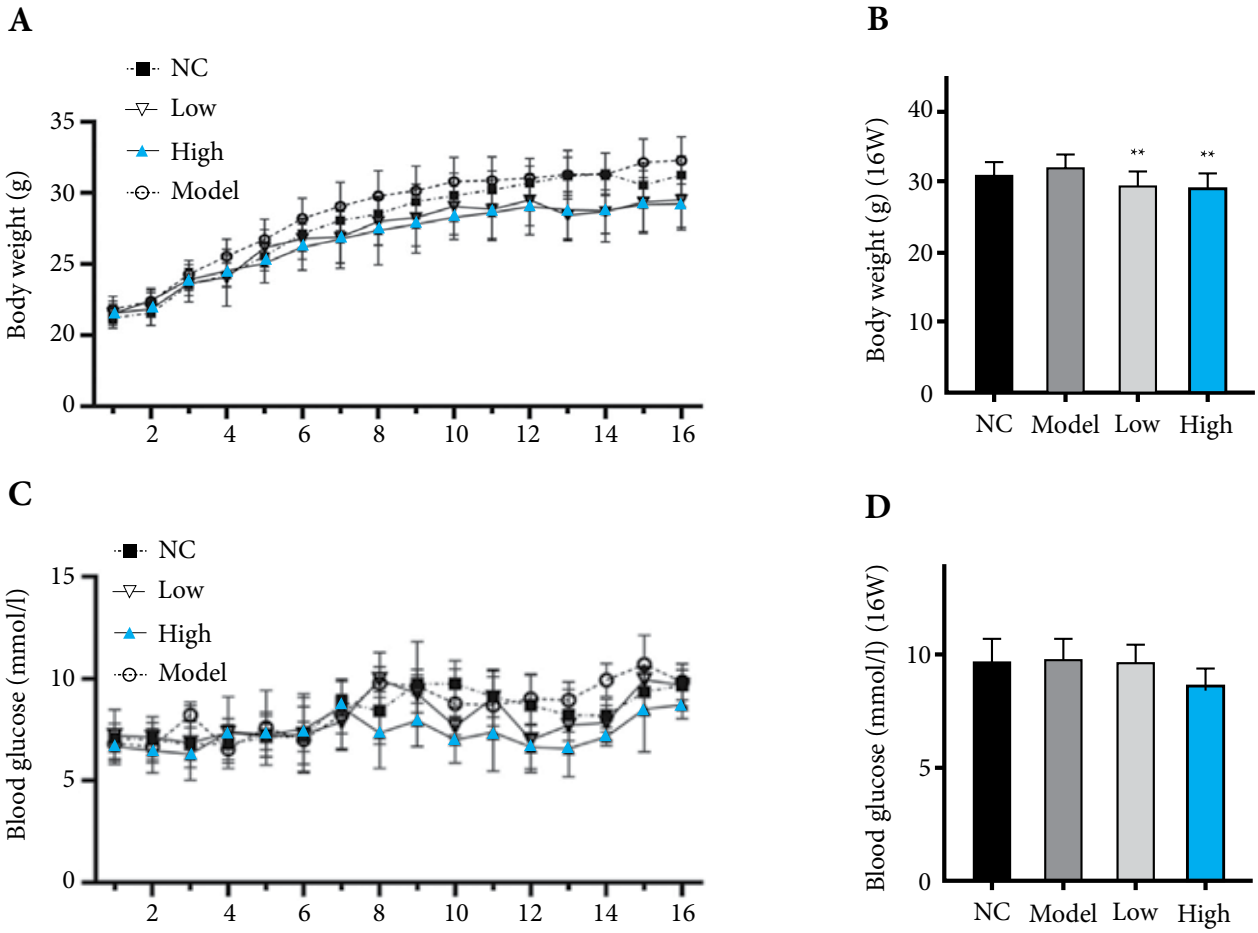


Рис. 3. *Емпагліфлозин зменшував масу тіла мишей APOE -/- і незначною мірою впливав на рівень глюкози в крові. A. Дані щодо маси тіла мишей. B. Дані щодо маси тіла 16-тижневих мишей. C. Дані щодо рівнів глюкози в крові мишей. D. Дані щодо рівнів глюкози в крові 16-тижневих мишей.*

Примітки: *p <0,05, **p <0,01.

Емпагліфлозин може знижувати експресію мРНК IL-6, IL-1β, TNF-α та MCP-1 у макрофагах

Ми дослідили вплив емпагліфлозину на експресію мРНК кількох запальних цитокінів у макрофагах, оброблених емпагліфлозином на генному рівні. Рівні експресії мРНК IL-6, IL-1β, TNF-α та MCP-1 у модельній групі були значно підвищеними. Після обробки емпагліфлозином рівні експресії мРНК IL-6, IL-1β, TNF-α та MCP-1 у групі низької та високої доз були значно нижчими, ніж у контрольній групі, залежно від дози (Рис. 5A-D). Ці результати вказують на те, що емпагліфлозин може пригнічувати експресію мРНК IL-6, IL-1β, TNF-α та MCP-1 у макрофагах і відігравати протизапальну роль.

Емпагліфлозин сприяє експресії p-AMPK у макрофагах на рівні білка

Під час експерименту ми виявили, що рівень експресії білків p-AMPK у макрофагах, оброблених окс-ЛПНЩ (модельна група), був знижений порівняно з групою НК і демонстрував тенденцію до зниження при збільшенні дози окс-ЛПНЩ. При концентрації окс-ЛПНЩ, що досягала 80 нг/мл, спостерігалася найменша білкова експресія p-AMPK (Рис. 6A). Макрофаги безпосередньо обробляли емпагліфлозином, після чого виявили, що експресія p-AMPK була збільшена, тоді як експресія t-AMPK була відносно знижена (Рис. 6B). Фосфорилювання AMPK у макрофагах, стимульованих окс-ЛПНЩ, відновлювалось після введення емпагліфлозину. (Рис. 6C), а експресія p-AMPK була вищою в групі

№6 (XI) | листопад грудень | 2022

високої дози. Після додавання Сполуки С до макрофагів рівень p-AMPK був істотно зменшений (Рис. 6D), а активація p-AMPK емпагліфлозином також значно пригнічувалась. Експресія білка NF-kB у макрофагах була значно знижена після обробки емпагліфлозином, але значущої різниці між групами високої та низької дози не було (Рис. 6E). Після введення Сполуки С протизапальний ефект емпагліфлозину послаблювався, а рівень експресії білка NF-kB підвищувався (Рис. 6F).

Обговорення

Ще кілька років тому більшість людей вважали атеросклероз порушенням ліпідного обміну, оскільки холестерин накопичується в бляшках. Пізніше було виявлено, що запалення може бути загальним станом, що спричиняє багато факторів ризику, таких як регуляція рівнів ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів при високих рівнів тригліцеридів, і може індукувати зміну поведінки клітин стінки артерії, підвищуючи рівень лейкоцитів, а потім обумовлювати накопичення імунних клітин у цих складних ураженнях і поширення хвороби та її ускладнень [14]. Таким чином, був досягнутий консенсус, що атеросклероз є багатофакторним захворюванням, при якому взаємодіють порушення ліпідного обміну та запальні процеси. Все більше і більше даних вказують на те, що запалення судин також відіграє важливу роль у виникненні, розвитку та нестабільності атеросклеротичних бляшок, а запальний процес є головним тригером ендотеліальної дисфункції, судинного окисного стресу та атеросклерозу [5, 15].

Хронічне запалення може призвести до дисфункції ендотелію судин і структурних змін, коли ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) проникають в ендотелій кровоносних судин і накопичуються в підшкірному просторі [16]. ЛПНЩ, що накопичуються в інтимі, легко окислюються реакційноздатними оксидами (ROS), та окислені ліпопротеїни низької щільності (окс-ЛПНЩ) утворюються в інтимі кровоносних судин [17]. Макрофаги інтерналізують окс-ЛПНЩ через рецептори CD36 і SCR-A, сприяючи утворенню пінистих клітин і зрештою спричиняючи утворення атеросклеротичних бляшок [18]. Існують переконливі докази того, що окислення ЛПНЩ є центральним фактором атерогенезу та що окс-ЛПНЩ, на відміну від ЛПНЩ, стійкий до лізосомальних ферментів у макрофагах, що призводить до накопичення окс-ЛПНЩ у макрофагах і подальшого утворення пінистих клітин [19]. Дисфункція макрофагів лежить в основі патогенезу атеросклерозу. Вплив окисних ліпідів, кристалів холестерину та медіаторів запалення на моноцити призводить до формування атипового статусу активації макрофагів [20]. Ми виявляли рецептори НЗКТГ-2 на макрофагах, але емпагліфлозин не впливав на експресію білків рецепторів. Також можливо, що емпагліфлозин не впливав безпосередньо на кількість рецепторів, але змінював функцію рецепторів НЗКТГ-2 на макрофагах. Під час експериментів in vitro ми вибрали окс-ЛПНЩ для обробки макрофагів мишей, щоб симулювати місцеву запальну реакцію судинного атеросклерозу. Під час експериментів in vivo ми відібрали поточну модель атеросклерозу у дорослих мишей APOE$^{-/-}$, який годували кормом з високим вмістом жирів, щоб індукувати утворення атеросклеротичних бляшок.

Незважаючи на існування деяких ефективних стратегій лікування атеросклеротичних захворювань в клінічній практиці, у пацієнтів все ще залишається багато факторів серцево-судинного ризику навіть при стандартній медикаментозній терапії. У клініці ми виявили, що статини підвищують ризик діабету у деяких пацієнтів. Нещодавні дослідження показали, що інгібітори НЗКТГ-2 можуть покращувати запальний статус і відігравати антиоксидантну роль у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [21]. Andreadou et al. виявили, що інгібітор НЗКТГ-2 може сприяти захисту серцево-судинної системи, що може бути пов'язано з інгібуванням окисного стресу [22]. Han et al. повідомили, що доброякісні ефекти емпагліфлозину при атеросклерозі у мишей APOE$^{-/-}$ не були пов'язані з досягненням гомеостазу глюкози, оскільки в групі, яка отримувала глімепірид, спостерігався подібний контроль глікемії, але не покращення атерогенезу [23]. Попередні дослідження виявили, що інгібітори НЗКТГ-2

змінюють запальні відповіді, впливаючи на окисний стрес, гемодинаміку, спричинене гіперглікемією вироблення цитокінів, активацію RAAS, функцію імунної системи та пов'язане з ожирінням запалення через різноманітні молекулярні шляхи [24]. Багато досліджень довели, що інгібітори НЗКТГ-2 можуть знижувати серцево-судинний ризик у пацієнтів з діабетом [13, 25]. Однак в цьому дослідженні ми виключили фактори діабету та просто вивчали, чи здатні інгібітори НЗКТГ-2 полегшувати атеросклероз, регулюючи запальні реакції в організмі.

AMPK є центральним ферментом клітинного енергетичного балансу та метаболізму, що здійснює функції захисту серця та антиоксидантного впливу, таким чином, сприяючи здоров'ю судин [26]. AMPK залучається при запаленні макрофагів, спричинених метаболізмом, і регулює мітохондріальний обмін, тобто має критичну роль при визначенні запального стану макрофагів [27]. Численні дослідження підтверджують, що AMPK діє як ключовий регулятор метаболічних шляхів, що контролюють запалення [28, 29]. Активація AMPK у макрофагах може відігравати важливу роль у зменшенні атеросклерозу. У цьому дослідженні ми спробували вивчити вплив інгібітора НЗКТГ-2 на регуляцію запалення макрофагів, але необхідні подальші дослідження для дослідження прямого чи непрямого впливу інгібітора НЗКТГ-2 на активність AMPK.

Висновки

На закінчення, введення емпагліфлозину зменшувало кількість атеросклеротичних бляшок у мишей APOE$^{-/-}$, пригнічувало експресію NF-κB і прозапальних цитокінів IL-1β та IL-6 у місці ураження, одночасно зменшуючи інфільтрацію макрофагів у атеросклеротичні бляшки. Препарат також може знижувати рівень факторів запалення в сироватці крові мишей і обумовлювати зменшення їх маси тіла. Емпагліфлозин пригнічує експресію мРНК IL-6, IL-1β, TNF-α та MCP-1 у макрофагах на генному рівні. Він здатний відновлювати індуковану окс-ЛПНЩ низьку експресію білків p-AMPK у макрофагах, а також зменшувати експресію білків NF-κB у макрофагах. При введенні Сполуки C протизапальний ефект емпагліфлозину послаблювався, а рівень експресії білків NF-κB підвищувався.

Наші результати демонструють потенційні терапевтичні ефекти емпагліфлозину на прогресування атеросклерозу. Протизапальна дія цього препарату відбувається через регуляцію сигналізації AMPK, а потім пригнічення сигнального шляху NF-κB. Ці дані дозволяють переосмислити варіанти лікування атеросклеротичних захворювань. Оцінка клінічної ефективності та безпеки емпагліфлозину при цілеспрямованому лікуванні атеросклерозу все ще потребує підтверджуючих даних масштабних досліджень на тваринах і доклінічних досліджень.

Внески авторів

Чжи Фу: Розробка концепції, розробка методики, дослідження, формальний аналіз, ресурси, написання — оригінальний проект.
Хуалін Цзю: Контроль даних, написання — оригінальний проект.
Фуюн Ву: Візуалізація, дослідження.
Цзань Ту: Ресурси, нагляд.
Цзяо Донг: Програмне забезпечення, перевірка.
Хуацзян Цзи: Візуалізація, написання — перегляд та редагування.
Жень Као: Розробка концепції, отримання фінансування, адміністрування проекту, нагляд, написання — перегляд та редагування.

Додаток А. Додаткові дані

Додаткові дані до цієї статті можна знайти онлайн за посиланням:
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.048.

Для кореспонденції: Cardiovascular Department, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China. E-mail: caozheng908@163.com (Z. Cao).
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.048

Вперше опубліковано: Jie Fu, Hualin Xu, Fuyun Wu, Qiang Tu, Xiao Dong, Huaqiang Xie, Zheng Cao. Empagliflozin inhibits macrophage inflammation through AMPK signaling pathway and plays an anti-atherosclerosis role. International Journal of Cardiology. – 2022. – 367. – 56-62. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.048. Стаття надана для друку компанією Boehringer Ingelheim.

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Література

1. P. Libby, J.E. Buring, L. Badimon, G.K. Hansson, J. Deanfield, M.S. Bittencourt, L. Tokgozoglu, E.F. Lewis, Atherosclerosis, Nat. Rev. Dis. Primers 5 (1) (2019) 56.
2. D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert, A.B. Buroker, Z.D. Goldberger, E. J. Hahn, C.D. Himmelfarb, A. Khera, D. Lloyd-Jones, J.W. McEvoy, E.D. Michos, M. D. Miedema, D. Munoz, S.C. Smith Jr., S.S. Virani, K.A. Williams Jr., J. Yeboah, B. Ziaeian, 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, J. Am. Coll. Cardiol. 74 (10) (2019) e177–e232.
3. R. Collins, C. Reith, J. Emberson, J. Armitage, C. Baigent, L. Blackwell, R. Blumenthal, J. Danesh, G.D. Smith, D. DeMets, S. Evans, M. Law, S. MacMahon, S. Martin, B. Neal, N. Poulter, D. Preiss, P. Ridker, I. Roberts, A. Rodgers, P. Sandercock, K. Schulz, P. Sever, J. Simes, L. Smeeth, N. Wald, S. Yusuf, R. Peto, Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy, Lancet 388 (10059) (2016) 2532–2561.
4. R. Kraft, A. Kahn, J.L. Medina-Franco, M.L. Orlowski, C. Baynes, F. Lopez-Vallejo, K. Barnard, G.M. Maggiora, L.L. Restifo, A cell-based fascin bioassay identifies compounds with potential anti-metastasis or cognition-enhancing functions, Dis. Model. Mech. 6 (1) (2013) 217–235.
5. P. Libby, J. Loscalzo, P.M. Ridker, M.E. Farkouh, P.Y. Hsue, V. Fuster, A.A. Hasan, S. Amar, Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week, J. Am. Coll. Cardiol. 72 (17) (2018) 2071–2081.
6. K.J. Moore, S. Koplev, E.A. Fisher, I. Tabas, J.L.M. Bjorkegren, A.C. Doran, J. C. Kovacic, Macrophage trafficking, inflammatory resolution, and genomics in atherosclerosis: JACC macrophage in CVD series (part 2), J. Am. Coll. Cardiol. 72 (18) (2018) 2181–2197.
7. J.W. Williams, C. Giannarelli, A. Rahman, G.J. Randolph, J.C. Kovacic, Macrophage biology, classification, and phenotype in cardiovascular disease, J. Am. Coll. Cardiol. 72 (18) (2018) 2166–2180.
8. B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, S.E. Inzucchi, E.-R. O. Investigators, Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, N. Engl. J. Med. 373 (22) (2015) 2117–2128.
9. M. Packer, SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action, Diabetes Care 43 (3) (2020) 508–511.
10. Q. Lu, X. Li, J. Liu, X. Sun, T. Rousselle, D. Ren, N. Tong, J. Li, AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases, Biosci. Rep. 39 (2) (2019).
11. G.R. Steinberg, J.D. Schertzer, AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease, Immunol. Cell Biol. 92 (4) (2014) 340–345.
12. Z. Yang, B.B. Kahn, H. Shi, B.Z. Xue, Macrophage alpha1 AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1, J. Biol. Chem. 285 (25) (2010) 19051–19059.
13. M.R. Cowie, M. Fisher, SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control, Nat. Rev. Cardiol. 17 (12) (2020) 761–772.
14. O. Soehnlein, P. Libby, Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic, Nat. Rev. Drug Discov. (2021).
15. P. K. Shah, Inflammation, infection and atherosclerosis, Trends. Cardiovasc. Med. 29 (8) (2019) 468–472.
16. A. Gistera, G. K. Hansson, The immunology of atherosclerosis, Nat. Rev. Nephrol. 13 (6) (2017) 368–380.
17. H. N. Siti, Y. Kamisah, J. Kamsiah, The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review), Vasc. Pharmacol. 71 (2015) 40–56.
18. L. Zheng, T. Wu, C. Zeng, X. Li, X. Li, D. Wen, T. Ji, T. Lan, L. Xing, J. Li, X. He, L. Wang, SAP deficiency mitigated atherosclerotic lesions in ApoE(–/–) mice, Atherosclerosis 244 (2016) 179–187.
19. Z. Hoseini, F. Sepahvand, B. Rashidi, A. Sahebkar, A. Masoudifar, H. Mirzaei, NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis, J. Cell. Physiol. 233 (3) (2018) 2116–2132.
20. C. Cochain, E. Vafadarnejad, P. Arampatzi, J. Pelisek, H. Winkels, K. Ley, D. Wolf, A.E. Saliba, A. Zernecke, Single-cell RNA-Seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis, Circ. Res. 122 (12) (2018) 1661–1674.
21. F. Iannantuoni, M.M. de Aranzazu, N. Diaz-Morales, R. Falcon, C. Banuls, Z. Abad- Jimenez, V.M. Victor, A. Hernandez-Mijares, S. Rovira-Llopis, The SGLT2 inhibitor Empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes, J. Clin. Med. 8 (11) (2019).
22. I. Andreadou, P. Efentakis, E. Balafas, G. Togliatto, C.H. Davos, A. Varela, C. A. Dimitriou, P.E. Nikolaou, E. Maratou, V. Lambadiari, I. Ikonomidis, N. Kostomitsopoulos, M.F. Brizzi, G. Dimitriadis, E.K. Iliodromitis, Empagliflozin limits myocardial infarction in vivo and cell death in vitro: role of STAT3, mitochondria, and redox aspects, Front. Physiol. 8 (2017) 1077.
23. J. H. Han, T. J. Oh, G. Lee, H. J. Maeng, D. H. Lee, K. M. Kim, S. H. Choi, H. C. Jang, H. S. Lee, K. S. Park, Y. B. Kim, S. Lim, The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE (–/–) mice fed a western diet, Diabetologia 60 (2) (2017) 364–376.
24. C. N. Koyani, I. Plastira, H. Sourij, S. Hallstrom, A. Schmidt, P. P. Rainer, H. Bugger, S. Frank, E. Malle, D. von Lewinski, Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation, Pharmacol. Res. 158 (2020), 104870.
25. H. Yanai, H. Katsuyama, H. Hamasaki, H. Adachi, S. Moriyama, R. Yoshikawa, A. Sako, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: possible anti-atherosclerotic effects beyond glucose lowering, J. Clin. Med. Res. 8 (1) (2016) 10–14.
26. T. Jansen, M. Kvandova, A. Daiber, P. Stamm, K. Frenis, E. Schulz, T. Munzel, S. Kroller-Schon, The AMP-activated protein kinase plays a role in antioxidant defense and regulation of vascular inflammation, Antioxidants (Basel) 9 (6) (2020).
27. Y. Jiang, H. Du, X. Liu, X. Fu, X. Li, Q. Cao, Artemisinin alleviates atherosclerotic lesion by reducing macrophage inflammation via regulation of AMPK/NF-kappaB/ NLRP3 inflammasomes pathway, J. Drug Target. 28 (1) (2020) 70–79.
28. H.W. Jeong, K.C. Hsu, J.W. Lee, M. Ham, J.Y. Huh, H.J. Shin, W.S. Kim, J.B. Kim, Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 296 (4) (2009) E955–E964.
29. G. Ji, Y. Zhang, Q. Yang, S. Cheng, J. Hao, X. Zhao, Z. Jiang, Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF-kappaB following AMP kinase activation in RAW 264.7 macrophages, PLoS One 7 (12) (2012), e53101.

Empagliflozin inhibits macrophage inflammation through AMPK signaling pathway and plays an anti-atherosclerosis role

Jie Fu, Hualin Xu, Fuyun Wu, Qiang Tu, Xiao Dong, Huaqiang Xie, Zheng Cao

Abstract

Objective

In recent years, some authoritative clinical studies have found that SGLT2 inhibitorcan reduce cardiovascular risk in patients with diabetes, which may imply that SGLT2 inhibitor can play a role beyond lowering blood glucose. In this study, we explored the effect of empagliflozin on vascular atherosclerosis after removing the effect of diabetes.

Methods

The interaction between SGLT2 inhibitor and the AMPK(Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase) signal pathway to attenuate atherosclerosis was studied in both spontaneously atherosclerotic mice in vivo and oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) induced macrophage inflammation model in vitro. In vivo experiment the aorta tree and aortic valve area were stained with oil red, and the level of inflammatory factors in the diseased tissue was evaluated by immunohistochemistry. Meanwhile, serum was collected to detect the levels of inflammatory factors. In vitro experiment, the RAW264.7 cell line was selected and ox-LDL was used to induce the release of proinflammatory factors, and different doses of empagliflozin were added. The phagocytosis of macrophages to ox-LDL density lipoprotein, and the expression of inflammatory factors at the protein and RNA levels were measured.

Results

Empagliflozin reduced the area of atherosclerotic plaque and macrophage infiltration in atherosclerotic plaques, decreased the expression of inflammatory factors in local plaque tissues and serum of APOE−/− mice fed with high-fat diet. Empagliflozin can improve the protein expression level of p-AMPK affected by ox-LDL in cell and reduce the gene expression level of inflammatory factors and protein expression level of NF-κB, thus playing an anti-atherosclerosis role.

Conclusions

Empagliflozin improves energy metabolism and reduces the expression of inflammatory factors by activating AMPK. As empagliflozin inhibits atherosclerosis progression, it may be of use in prevention of cardiovascular diseases.

Key words: Atherosclerotic, Empagliflozin, p-AMPK, Macrophage, Inflammation.

DoMc
№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Роль гіперглікемії в перебігу інсультів у пацієнтів з цукровим діабетом

Маньковський Б. М.

https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-6-01

Резюме

Гіперглікемія — важливий фактор погіршення перебігу та підвищення рівня смертності в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і в осіб без діабету. Підрахували, що негативний вплив гіперглікемії на перебіг гострих порушень церебрального кровообігу можна порівняти з впливом збільшення віку на 20 років. Поза жодним сумнівом, що в літніх людей постінсультний прогноз набагато гірший. Водночас принципово важливий з погляду підходів до терапії та неодмінного суворого контролю глікемії є питання про те, чи впливає гіперглікемія самостійно на перебіг і прогнозування інсульту (і тоді виправляти гіперглікемію обов'язково й вона має привести до поліпшення перебігу інсульту), чи гіперглікемія — так званий епіфеномен, тобто лише відбиває тяжкість, тип інсульту, локалізацію та розмір вогнища пошкоджень головного мозку, але не впливає до того ж на перебіг інсульту і не має самостійного патогенетичного значення, не потребує обов'язкової активної корекції. В цьому огляді літератури підсумовуються нові дані щодо перебігу інсультів у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: *гіперглікемія, інсульти, цукровий діабет, гострі порушення церебрального кровообігу, прогнозування*

У більшості досліджень задля вивчення взаємозв'язку між ризиком розвитку, особливостями перебігу гострих порушень церебрального кровообігу й цукровим діабетом, з'ясували, що діабет — важливий фактор ризику розвитку інсульту за ішемічним типом, тоді як взаємозв'язок між діабетом і геморагічним інсультом і далі залишається доволі суперечливим. У результаті таких особливостей співвідношення ішемічного до геморагічного інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом набагато вище, ніж у пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу, що не хворіють на діабет [1, 2]. Суттєво вищий ризик розвитку ішемічного інсульту в разі цукрового діабету також підтверджений і в патоморфологічних дослідженнях головного мозку в осіб, які померли внаслідок інсультів [3, 4]. Водночас ризик внутрішньомозкових крововиливів не збільшується в пацієнтів з діабетом, а в дослідженні Copenhagen Stroke Registry навіть зазначено 6-кратне підвищення ризику геморагічного інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом проти осіб без діабету [5]. Одним з можливих пояснень цих відмінностей у ризику геморагічних інсультів може слугувати той факт, що виразність фібриноїдного некрозу дрібних церебральних артерій, який часто й густо є морфологічною основою формування внутрішньомозкових крововиливів, менша в пацієнтів з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією, ніж у осіб з підвищеним артеріальним тиском, які не мають діабету [4]. Разом з тим дані про меншу частоту геморагічних інсультів на тлі цукрового діабету суперечать результатам інших праць, у яких ризик мозкових крововиливів був істотно (вдвічі) вищим у пацієнтів з діабетом проти осіб без діабету [6]. Можливо також, що ризик геморагічного інсульту різниться в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го й 2-го типу. У великому дослідженні Nurses's

Маньковський Б. М.,
доктор медичних наук, професор, член-кор. Національної академії медичних наук України
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

Health Study довели, що в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу ризик геморагічного інсульту був підвищений у 3,8 раза, тоді як у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу ризик геморагічного інсульту не збільшився [7]. З огляду на, що більшість епідеміологічних досліджень, присвячених цьому питанню, охоплювала саме пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, ця відмінність може пояснювати й суперечливість даних про більшу чи меншу схильність пацієнтів з діабетом до розвитку геморагічного інсульту.

Типовими ішемічними інсультами, властивими особам з цукровим діабетом, є лакунарні інфаркти головного мозку, тобто невеликі, до 15 мм у діаметрі, схожі на кісти ділянки ішемії мозку, часто-густо є множинними [8]. З іншого боку, серед пацієнтів з лакунарними інфарктами головного мозку поширеність діабету особливо висока й становить 28–43 % за даними низки дослідників [9]. У вже цитованому раніше дослідженні ARIC розрахували, що 26,3 % усіх випадків лакунарного інсульту зумовлені саме цукровим діабетом (тобто ці випадки не розвинулися б у разі гіпотетичної ситуації повного зникнення цукрового діабету як хвороби людини), а для нелакунарних інсультів (тобто зумовлених ураженням церебральних судин більшого калібру) такий показник становив 11,3 % [10]. Одначе не можна стверджувати, що зростання ризику інсультів у пацієнтів з цукровим діабетом цілком зумовлено саме збільшенням кількості випадків лакунарних інсультів. З усього видно, що нарівні з лакунарними інфарктами головного мозку на тлі цукрового діабету також істотно збільшується й ризик гострих порушень церебрального кровообігу, зумовлений ураженням великих мозкових артерій. У вже згадуваному Дослідженні здоров'я медсестер (Nurses' Health Study) ризик інсультів, зумовлених ураженням великих і дрібних мозкових артерій у пацієнтів з цукровим діабетом, зростав однаковою мірою проти відповідних показників у людей, які не мають діабету [2].

Отже, очевидним фактом є суттєве зростання ризику розвитку ішемічного інсульту в хворих на цукровий діабет. Хоча типовими для пацієнтів з діабетом ішемічними ураженнями головного мозку є дрібні, лакунарні, часто-густо множинні інфаркти, у разі діабету також істотно підвищується ризик і інсультів, зумовлених порушенням кровотоку в ділянці великих магістральних церебральних артерій. Водночас на сьогодні немає чіткої відповіді на питання, чи зростає на тлі цукрового діабету ризик геморагічного інсульту.

Отже, беручи до уваги ці особливості формування ішемічних вогнищ у осіб з цукровим діабетом, у таких пацієнтів слід звертати особливу увагу на вчасну діагностику інсульту, нейровізуалізаційних обстежень задля гарантування можливості адекватної тромболітичної терапії.

Перебіг інсультів у пацієнтів із цукровим діабетом

Кажучи про проблему гострих порушень церебрального кровообігу в осіб з цукровим діабетом, слід наголосити, що важливість цього питання зумовлена не тільки (а можливо, і не так) тим, що інсульти найчастіше ще трапляються в пацієнтів з діабетом, і тим безперечним фактом, що цукровий діабет являє собою важливий, незалежний фактор набагато вищої смертності в пацієнтів з інсультами. Результати найбільших досліджень, у яких спеціально вивчали питання летальності в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу, що розвиваються на тлі цукрового діабету, подано в таблиці 1. Підрахували, що летальні випадки внаслідок інсульту часто й густо зумовлені саме негативним впливом цукрового діабету в 16 % у чоловіків та в 33 % у жінок [11]. До того ж дуже важливо, що значуще збільшення смертності в пацієнтів із цукровим діабетом та гострими порушеннями церебрального кровообігу відзначають не лише в ранньому, так званому шпитальному, періоді, а також упродовж доволі тривалого часу дальшого спостереження. Наприклад, смертність протягом одного року після пережитого гострого порушення церебрального кровообігу становила 50 % у пацієнтів з діабетом і 25 % у осіб без діабету [12]. В інших дослідженнях з'ясували, що лише 20 % пацієнтів з діабетом виживають протягом п'яти років після першого лікування, і кожен другий пацієнт умирає протягом першого року [13].

У багатьох результатах досліджень, проведених у різних країнах, охоплюючи

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

пацієнтів етнічних та дорослих груп, дуже переконливо довели, що навіть якщо інсульти не призводять до неминучої смерті пацієнтів із сахарним діабетом, у них відзначають суттєво виразніший неврологічний дефіцит унаслідок пережитого порушення церебрального кровообігу й набагато частіше розвивається інвалідність порівняно з перебігом інсультів у осіб без діабету [14]. До того ж далеко важчий перебіг на тлі цукрового діабету є характерним для інсультів будь-якого типу та будь-якої локалізації, серед них і інфаркти в ділянці стовбура головного мозку, мозочка та лакунарні інфаркти [15]. Хоча, як зазначалось вище, питання про взаємозв'язок цукрового діабету та геморагічного інсульту залишається доволі суперечливим, у людей, у яких цей тип інсульту розвинувся на тлі цукрового діабету, показники смертності були вищими, ніж у

Таблиця 1. *Ризик смерті від інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом*

Автори	Дослідження	Вік досліджуваних	Відносний ризик смерті від інсульту
Tuomilehto et al., 1996	Східна Фінляндія Чоловіки — 8077, жінки — 8572 Спостереження — 16,4 року	30–59	Чоловіки — 3,4 Жінки — 4,9
Fuller et al., 2001	Вайтголл, Велика Британія 18403 чоловіки Спостереження — 10 років	40–64	Чоловіки — 3,9
Hart et al., 2000	Ренфрю/Пейслі, Шотландія Чоловіків —7052, жінок — 8354 Спостереження — 20 років	45–64	Чоловіки — 2,42 Жінки — 3,86
Tanne et al., 1998	Ізраїль 9374 чоловіки Спостереження —21 рік	> 42	Чоловіки — 1,86
Neaton et al., 1993	США 353 340 чоловіків Спостереження —11,6 року	35–57	Негеморагічний інсульт — 3,8 Субарахноїдальний крововилив — 1,12 Внутрішньочерепний крововилив — 1,49
Rastenyte et al., 1996	Каунас, Литва 2295 чоловіків Спостереження —17,5 року	45–59	4,17
Stegmayr, Asplund, 1995	Північна Швеція 241 тисяча осіб Спостереження — 8 років	35–74	Чоловіки — 4,4 Жінки — 5,1
Haheim et al., 1995	Осло, Норвегія 16 209 чоловіків Спостереження —18 років	40–49	Чоловіки —7,87
De Marco et al., 1999	Верона, Італія 7148 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу Спостереження —5 років	35–85	1,48 Чоловіки —1,35 Жінки — 1,57
Laing et al., 2003	Велика Британія 23 751 пацієнт з цукровим діабетом 1-го типу Спостереження —17 років	< 30	Чоловіки — 3,1 Жінки — 4,4

пацієнтів з геморагічним інсультом, які не хворіли раніше діабетом [16].

Цукровий діабет істотно погіршує прогноз і в осіб, у яких розвиваються транзиторні ішемічні атаки, тобто перехідні порушення церебрального кровообігу, під час яких клінічні вияви тривають протягом кількох годин і не спричиняють розвитку морфологічного субстрату ішемічного ураження головного мозку, що його виявляють за допомогою нейровізуалізованого обстеження (магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії). У осіб із цукровим діабетом, які пережили транзиторні ішемічними атаки, збільшується ризик розвитку не тільки дальшого інсульту, а й інфаркту міокарда й серцево-судинної смертності в цілому [17].

Механізми, які зумовлюють зазначене погіршення перебігу інсультів, збільшення інвалідності та смертності в хворих на цукровий діабет проти з пацієнтів з інсультом без діабету не до кінця зрозумілі. Заманливо припустити, що оскільки цукровий діабет часто й густо поєднується з іншими захворюваннями, насамперед такими як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, фібриляція передсердя, ішемічна хвороба серця (серед них і пережитий інфаркт міокарда), і частота цих захворювань у осіб з інсультом і діабетом набагато вища, ніж у пацієнтів з інсультом без діабету [6], то саме така коморбідність і визначає погіршення перебігу та прогнозування інсульту на тлі цукрового діабету. Одначе, як у плані підвищення ризику розвитку інсульту, так і в плані погіршення його перебігу й підвищення летальності, цукровий діабет є незалежний, самостійний фактор ризику, що справляє свій негативний вплив незалежно або коли зовсім нема інших ушкоджувальних факторів [18].

У більшості перспективних досліджень визначено, що в осіб із цукровим діабетом куди частіше розвиваються повторні порушення церебрального кровообігу, як невдовзі після першого пережитого інсульту, так і в пізніший час. Наприклад, повторні гострі порушення церебрального кровообігу протягом перших 30 днів після інсудьту розвивалися в 4,9 % і 2,7 % осіб, а протягом двох років — у 19,8 % і в 12,3 % пацієнтів, які хворіють і не хворіють на цукровий діабет, відповідно [19].

Цікавим є порівняння локалізації й розмірів вогнищ ішемічного ураження в пацієнтів з інсультом залежно від наявності цукрового діабету. У давніших дослідженнях постсмертного матеріалу зазначено, що в пацієнтів із цукровим діабетом частіше спостерігаються ішемічні вогнища в ділянці стовбура мозку та мозочка, і в таких пацієнтів виявляли в 3–4 рази частіше вогнища в ділянці моста й дієнцефальній ділянці головного мозку [20]. Припускають, що така характерна локалізація ішемічних вогнищ може свідчити про нахильність пацієнтів із цукровим діабетом до розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в вертебробазилярному судинному басейні.

Результати досліджень, у яких вивчали розмір ішемічного пошкодження головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом, доволі суперечливі. Знайшли як певне збільшення розміру інфаркту, так і те, що нема різниці між пацієнтами із цукровим діабетом та особами без діабету [21]. Можливо, ця різниця зумовлена різницею в часі оцінювання вогнищ ураження після розвитку інсульту, а також різницею в рівнях глікемії та глікозильованого гемоглобіну в пацієнтів, залучених у ці дослідження.

Ми, співпрацюючи з колегами з Північно-Західного університету, Чикаго, США, порівняли розмір вогнища ішемічного ураження головного мозку в пацієнтів із субкортикальним інфарктом за допомогою безпосереднього вимірювання під час магнітно-резонансної томографії. Водночас не виявили статистично значущих відмінностей у розмірі інфаркту мозку між пацієнтами, що хворіють і не хворіють на цукровий діабет [22].

Когнітивні порушення й деменція ми розглядали раніше в цій праці. У цьому розділі хочеться ще більше наголосити, що цукровий діабет — важливий фактор ризику розвитку постінсультної деменції, хоча негативне вплив діабету в цьому плані, можливо, відрізняється в етнічних групах. У дослідженні, здійсненому в США, довели, що діабет виявився причиною постінсультної деменції приблизно в третини пацієнтів серед афроамериканців і латиноамериканців, тоді як серед осіб білої раси діабет призводив до деменції в 17 % випадків [23].

DOMC
№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

На наш погляд, важливо наголосити, що проблеми деменції, депресії та інсультів у пацієнтів із цукровим діабетом дуже щільно переплітаються і обтяжують взаємовплив. У недавньому дослідженні, у якому аналізували наслідки інсульту в більш ніж 23 тисяч пацієнтів у Канаді, знайшли, що як цукровий діабет, так і депресія є важливими факторами, що суттєво підвищують ризик формування постінсультної деменції й потреби стороннього догляду в таких пацієнтів [24].

Отже, висновуючи сучасні дані багатьох досліджень, присвячених ризику розвитку й перебігу гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів із цукровим діабетом, слід зазначити, що є вельми переконливі відомості, що свідчать про те, що ризик розвитку інсульту (особливо за ішемічним типом) суттєво підвищений у осіб із цукровим діабетом порівняно з таким ризиком у загальній популяції. Цукровий діабет — незалежний фактор ризику інсульту, не пов'язаний із впливом інших факторів ризику, які також часто знаходять у осіб з діабетом. Перебіг інсульту на тлі цукрового діабету важчий, що виявляється вищими показниками летальності й яскраво виразним остаточним неврологічним дефіцитом, який спричиняє інвалідизацію тих, хто хворіє. Водночас роль мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ретинопатії, нефропатії), нейропатії (насамперед автономної кардіоваскулярної нейропатії) як факторів, які підвищують ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів із цукровим діабетом, доведено не дуже чітко. Також потребує дальшого вивчення та підтвердження ролі у збільшенні ризиків інсультів таких факторів, як ожиріння, зокрема й за центральним, андроїдним типом, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Хоча лакунарні інфаркти головного мозку вельми типові для осіб із цукровим діабетом, клінічні характеристики інсультів у пацієнтів з діабетом не обмежуються лише цим типом інфаркту головного мозку. Найсуперечливішими є дані про значення гіперглікемії, більшої тривалості діабету, типу захворювання як факторів ризику гострих порушень церебрального кровообігу.

Роль гіперглікемії в перебігу інсультів

Звісно, принципово важливою є роль підвищеного вмісту глюкози в крові в погіршенні перебігу інсультів. Це питання є предметом інтенсивного обговорення протягом багатьох років. Гіперглікемія дуже часто трапляється в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу, хоча частість її коливається в дуже широких межах — від 5 до 40 % [25]. Такий великий діапазон зумовлений, очевидно, часу визначення рівня глікемії (натщесерце чи впродовж дня), охопленням чи, навпаки, вилученням пацієнтів із цукровим діабетом, різними типами та неоднаковою тяжкістю гострих порушень церебрального кровообігу в охоплених у дослідження пацієнтів. Гіперглікемія в пацієнтів з інсультами може бути виявленням попередньо діагностованого цукрового діабету або першою маніфестацією недіагностованого діабету з перебігом упродовж певного часу (іноді тривалого) до розвитку інсульту або такого, що перейшов із стадії переддіабету під впливом такого потужного стресового фактора, яким, безумовно, є інсульт. Окремо слід наголосити, що в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу часто й густо зауважують так звану стресову, або транзиторну гіперглікемію, тобто підвищення рівня глюкози в осіб, у яких не було цукрового діабету, і рівень глікемії при до того ж нормалізується надалі.

Поза сумнівом той факт, що гіперглікемія — важливий фактор погіршення перебігу та підвищення рівня смертності в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і в осіб без діабету. Підрахували, що негативний вплив гіперглікемії на перебіг гострих порушень церебрального кровообігу можна порівняти з впливом збільшення віку на 20 років [26]. Поза жодним сумнівом, що в літніх людей постінсультний прогноз набагато гірший. Водночас принципово важливий з погляду підходів до терапії та неодмінного суворого контролю глікемії є питання про те, чи впливає гіперглікемія самостійно на перебіг і прогнозування інсульту (і тоді виправляти гіперглікемію обов'язково й вона має привести до поліпшення перебігу інсульту), чи гіперглі-

Таблиця 2. *Кумулятивна смертність через 30 днів після початку інсульту (%) у пацієнтів з цукровим діабетом, транзиторною гіперглікемією та нормоглікемією*

Автори	Пацієнти з цукровим діабетом	Пацієнти з транзиторною гіперглікемією	Пацієнти з нормоглікемією
Candelise et al., 1985	45	78	29
Kiers et al., 1992	25	80	11
Toni et al., 1992	38,6	22,6	9,2
Szcudlik et al., 2001	16,2	27,4	12,7
Wang et al., 2001	11	23	7

кемія — так званий епіфеномен, тобто лише відбиває тяжкість, тип інсульту, локалізацію та розмір вогнища пошкоджень головного мозку, але не впливає до того ж на перебіг інсульту і не має самостійного патогенетичного значення, не потребує обов'язкової активної корекції.

У багатьох дослідженнях було переконливо довели, що в осіб з гострими порушеннями церебрального кровообігу, що потрапили в лікарню з підвищеними рівнями глюкози в крові, перебіг інсульту набагато тяжчий, ніж у пацієнтів із нормальними показниками глікемії [27]. До того ж у низці досліджень проаналізували перебіг та результати досліджень у групах пацієнтів з нормоглікемією, цукровим діабетом і транзиторною гіперглікемією (без попередньо діагностованого цукрового діабету (Таблиця 2.). У часто цитованому метааналізі 26 клінічних досліджень, присвячених саме впливу на наслідок інсульту, з'ясували, що саме транзиторна гіперглікемія —найважливішим фактор, що істотно підвищує ризик смертності на шпитальному рівні та протягом перших 30 днів після розвитку інсульту. Наприклад, смертність у цей період суттєво підвищена — в 3,07 раза в пацієнтів з гіперглікемією без вказівки на наявність цукрового діабету в анамнезі проти пацієнтів з нормоглікемією. Тоді як у пацієнтів з діабетом цей ризик зростав набагато менше — на 30 % [25]. Також у цьому метааналізі знайшли чимале збільшення ризику великого остаточного неврологічного дефіциту після пережитого інсульту в групі осіб без діабету, але з гіперглікемією (на 41 %). Одне з можливих пояснень здобутих даних може полягати в більшій кількості пацієнтів з геморагічним інсультом серед осіб з транзиторною гіперглікемією (до 29 % серед осіб з цим типом інсульту). З іншого боку, хоча вищі показники глікемії були чітко пов'язані з підвищенням смертності в пацієнтів з геморагічним інсультом, такий взаємозв'язок між гіперглікемією і смертністю не виявлявся у осіб з гострими порушеннями церебрального кровообігу за ішемічним типом [28]. А що перебіг геморагічного інсульту зазвичай набагато тяжчий, то супроводжується набагато вищою смертністю і має яскраві ознаки остаточного неврологічного дефіциту, більша частота при цьому типі інсульту випадків транзиторної гіперглікемії й чіткіший зв'язок між гіперглікемією та смертністю у таких людей може свідчити про те, що підвищення глікемії є відображенням або характеристикою тяжчого типу інсульту або його тяжчого перебігу. На користь такого припущення свідчать також відомості про те, що є перевірений кореляційний взаємозв'язок між виразною гіперглікемією, наслідком інсульту та рівнем гормону кортизолу в крові, що підвищується, як відомо, у відповідь на стрес [29]. Проте не всі дослідники погоджуються з тим, що гіперглікемія не має патогенетичного значення в погіршенні перебігу інсульту та лише відображає його тяжкість. Попри тип і тяжкість інсульту значення підвищеного вмісту глюкози в крові як вагомого фактора, що визначає збільшення летальності, показано в низці інших досліджень, і до того ж без кореляційного взаємозв'язку між рівнями глікемії та адреналіну та норадреналіну, що теж відбиває активність стресової відповіді організму [26] (Табл. 2).

Унеможливити самостійну пошкоджувальну роль гіперглікемії не можна теж, беручи до уваги показане збільшення вмісту молочної кислоти в тканинах головного мозку, посилення перетворення гіпоперфузованих ділянок мозку (зона пенумбри) в зону інфаркту, тобто розширення зони ішемічного

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

пошкодження мозку, виявлені в пацієнтів з гострим інсультом і гіперглікемією [30]. В умовах гіпоксії, спричиненої гострим порушеним церебрального кровообігу та ішемією, відбувається активація анаеробного окислення глюкози, що в умовах підвищеного рівня глюкози призводить до помітного збільшення вмісту молочної кислоти, зниження pH і пошкодження нейронів, гліальних елементів і судин головного мозку. Також збільшується вміст глютамату і аспартату, які негативно впливають на нейрони. Ще одним можливим механізмом пошкодження гіперглікемії під час ішемії головного мозку може бути збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, що призводить до нейротоксичної дії [31, 32].

Нема певної відповіді на питання про вплив гіперглікемії під час шпиталізації в пацієнтів з інсультом на наслідках інсульту надалі. Наслідки інсульту через 3, 6 або 12 місяців були практично однаковими в пацієнтів з транзиторною гіперглікемією та цукровим діабетом [33]. З іншого боку, з'ясували, що гіперглікемія під час шпиталізації з інсультом була пов'язана із збільшенням смертності через місяць, рік і навіть через шість років [27].

Підсумовуючи, слід, на наш погляд, підкреслити, що проблема перебігу гострих порушень церебрального кровообігу в умовах підвищеного вмісту глюкози в крові привертає велике увагу клініцистів та дослідників тривалий час. Водночас у більшості досліджень показано набагато тяжчий перебіг інсульту та вищі показники летальності в осіб з гіперглікемією проти пацієнтів з нормальним вмістом глюкози в крові та навіть проти пацієнтів з інсультом та цукровим діабетом. Принципове значення має відповідь на питання про те, чи має гіперглікемія самостійне ушкоджувальне значення чи лише відбиває тип, тяжкість та локалізацію інсульту. Хоча більшість дослідників схиляється до думки, що гіперглікемія — це епіфеномен тяжчого та прогностично менш сприятливого інсульту і, отже, є прогностичним маркером, у низці праць висловлено можливість і самостійного негативного впливу гіперглікемії на обсяг ураження головного мозку та перебіг і наслідки інсульту. Як ми бачимо, саме цей питання й є ключовим, бо однозначна відповідь і визначатиме лікувальну тактику як неврологів, так і ендокринологів у корекції гіперглікемії стосовно її контролю. Зрозуміло, що як обсерваційне, крос-секційне (якщо порівнюють перебіг і наслідків інсультів у осіб з неоднаковими показниками глікемії), так і ретроспективне дослідження не може дати чіткої відповіді на це питання, бо завжди буде можливість двосторонньої взаємодії — або гіперглікемія погіршує перебіг інсульту, або ще тяжке порушення церебрального кровообігу підвищує вміст глюкози в крові за типом класичної стресорної реакції. Саме тому найважливішими з цього погляду мають бути результати інтервенційних досліджень, в яких здійснюється корекція підвищених рівнів глікемії до різних цільових значень у пацієнтів з інсультами, розподіленими на достатньо однорідні групи за типом, тяжкістю інсультів, обсягу вогнища ураження головного мозку, часу шпиталізації, тромболітичної терапії та, можливо, інших факторів. А що такі дослідження мають відповідати всім суворим вимогам, то виконати їх доволі непросто, і дотепер ми маємо під рукою результати лише кількох таких завершених праць.

Дослідження, результатів якого очікували з великою зацікавленістю, здійснили в Великій Британії The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK), у ньому порівнювали вплив введеної суміші, що містить 5-відсотковий розчин глюкози, калій та інсулін задля досягнення та підтримування рівня глікемії в межах 4–7 ммоль/л, і фізіологічного розчину в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу протягом перших 24 годин після шпиталізації. У дослідження залучили 933 пацієнта з інсультом. На жаль, з'ясували, що, хоча в групі пацієнтів, яким увели глюкозо-інсуліново-калієву суміш, уміст глюкози в крові, як і очікувалося, був значущо нижчим, ніж у порівнюваній групі (на 0,57 ммоль/л), а також знижувався систолічний артеріальний тиск (на 9,03 мм рт. ст.), одначе показники смертності не відрізнялися значущо через 90 днів між двома групами й становили 30,0 % і 27,3 % в групах, що отримали глюкозу, калій та інсулін або фізіологічний розчин відповідно [34]. Навіть більше, в наступному аналізі здобутих у цьому дослідженні результатів виявили, що в групах пацієнтів, у яких дося-

гли різкішого зниження показників глікемії (на 2 ммоль/л та більше) протягом 24 годин, показники летальності в першу добу були значущо вищими проти групи пацієнтів, у яких зниження рівня глюкози в крові було менш виразним — 34 % і 22 % відповідно.

У ще одному відносно невеликому дослідженні THIS (яке розшифровується в українському перекладі як «Лікування гіперглікемії під час ішемічного інсульту») порівнювали результати досліджень ішемічного інсульту в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і показниками глікемії вище за 150 мг/дл (8,3 ммоль/л), об'єднаних у перші 12 годин після розвитку інсульту у дві групи — 31 пацієнт дістав агресивну інсулінотерапію задля зниження глікемії нижче ніж 7,2 ммоль/л, а 16 осіб дістали підшкірні ін'єкції інсуліну задля підтримання рівня глюкози в крові не вище ніж 11,1 ммоль/л. Дослідники визначали вміст глюкози в крові кожні 1–2 години, і активну цукрознижувальну терапію здійснювали протягом трьох діб, оцінюючи її вплив на наслідки інсульту через три місяці. Природно, в групі пацієнтів, що отримали інтенсивну інсулінотерапію, середні показники глікемії були істотно нижчі — 7,4 і 10,5 ммоль/л у двох групах відповідно. Проте функціональні наслідки ішемічного інсульту не відрізнялися значуще між двома групами пацієнтів, хоча й були дещо кращими в пацієнтів з меншими показниками глікемії [35].

У 2014 році Bellolio та співавт. опублікували результати Кокранівського огляду 11 представлених до того часу досліджень, у яких порівняли наслідки гострих порушень церебрального кровообігу в двох групах пацієнтів, що отримали інтенсивну (792 пацієнти) і стандартну (792 пацієнти) інсулінотерапію. Водночас не знайшли значущих відмінностей між цими групами в показниках смертності та неврологічного постінсультного дефіциту, а ризик гіпоглікемії був майже в 15 разів вищим у пацієнтів, що отримали інтенсивну інсулінотерапію. Серед цих проаналізованих в цьому огляді досліджень лише в трьох були пацієнти з попереднім цукровим діабетом, з яких 91 людина отримала інтенсивну інсулінотерапію й 103 людини отримали стандартну інсулінотерапію. До того ж у групі осіб з діабетом відзначається певна тенденція до вдосконалення наслідків інсультів під час інтенсивної інсулінотерапії, проте ця різниця не сягала рівня статистичної значущості.

Найбільшим дослідженням, у якому вивчали вплив контролю та корекції гіперглікемії на перебіг гострого порушення церебрального кровообігу, є дослідження Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE), яке виконувалося в 63 клінічних центрах у США і в яке охоплювало пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, розвинутим не більше як за 12 годин до часу оформлення в стаціонар, підвищеним рівнем глюкози в крові та початком корекції гіперглікемії не пізніше як через три години після ушпиталення. Пацієнтів поділили на дві групи — в одній групі (581 людина) внутрішньовенно вводили інсулін, щоб підтримати рівень глюкози в межах 80–130 мг/дл (4,5–7,2 ммоль/л) за допомогою спеціальних комп'ютерних програм, у другій групі (570 пацієнтів) інсулін вводили в режимі «ковзучої шкали» й введення базального інсуліну, щоб мати ретроактивну дію, запобігши високому підняттю глікемії та підтримання її в межах 80–180 мг/дл (4,5–10,0 мммоль/л). Такий спосіб уведення інсуліну відповідно до завдання глікемії підтримувався протягом трьох діб (72 години). Порівнювали ефективність двох режимів інсулінотерапії через три місяці на підставі оцінювання функціонального стану пацієнтів за допомогою модифікованої шкали Ранкіна. Цукровий діабет діагностували в 80 % пацієнтів у обох групах, а в решти пацієнтів відзначалася транзиторна гіперглікемія. Дослідження виконувалося протягом шістьох років — з квітня 2012 до серпня 2018 року. Результати цього дослідження вперше представили на Міжнародній конференції з інсульту в 2019 році. Певна річ, у групі інтенсивнішого лікування пацієнтів середній показник глікемії був набагато нижчим, ніж у порівнюваній групі — 6,6 і 9,9 ммоль/л відповідно. На жаль, первинна кінцева точка не вирізнялася між двома групами пацієнтів, тобто інтенсивніша інсулінотерапія не сприяла поліпшенню функціонального наслідку ішемічного інсульту в пацієнтів з гіперглікемією. Наприклад, позитивний наслідок інсульту зафіксовано в 20,5 % і 21,6 % пацієнтів з інсультом у групі інтенсивного й стандартного лікування відповідно. Крім того, у групі інтенсивнішого лікування паці-

№6 (XI) | листопад грудень | 2022

єнтів тяжка гіпоглікемія розвинулася в 2,6 % і ні в жодної людини в порівнюваній групі, що, в цілому, є очікуваним, зважаючи на суттєво агресивніші завдання глікемії та введення інсуліну внутрішньовенно [35]. Не було різниці в наслідках інсультів залежно від того, хворіли чи не хворіли на цукровий діабет пацієнти, залучені в дослідження, до розвитку гострого порушення церебрального кровообігу. На думку авторів цього дослідження, його результати не слід трактувати як негативні. Навпаки, тепер є відповідь на важливе питання про ведення таких пацієнтів з інсультом та гіперглікемією, що полягає в тому, що не слід проводити обов'язкову інсулінотерапію й прагнути до суворої нормалізації показників глікемії в таких пацієнтів. Ми теж готові погодитися з висновками авторів цього найбільшого дослідження, тому що, як ми вже зазначали вище, хоча питання про патогенетичну роль гіперглікемії та механізму, що лежить у її основі, безсумнівно, становить великий науковий інтерес, з практичного погляду в щоденній клінічній практиці перед лікарями, які надають допомогу пацієнтам з гострими порушеннями церебрального кровообігу та підвищеним рівнем глюкози, завжди виникає питання, як зменшити глікемію, яка мата цього зниження й з якою активністю й швидкістю це зниження має відбуватися. Саме тому здобуті в дослідженні SHINE дані про те, що підтримування глікемії в межах 4,5–10,0 ммоль/л за допомогою введення базального інсуліну та інсуліну короткої тривалості дії підшкірно не тільки призводить до погіршення наслідків інсульту, а й є безпечним стосовно розвитку гіпоглікемічних станів, це дуже важливі. Саме на безпеку в ризику гіпоглікемій хочеться звернути особливу увагу, тому що, з одного боку, особи з інсультом є пацієнтами дуже високого серцево-судинного ризику в цілому, а, з іншого боку, у багатьох великих дослідженнях показано, що гіпоглікемічні стани істотно підвищують ризик кардіоваскулярної смертності, і то не лише безпосередньо після пережитої гіпоглікемії, а в доволі віддаленому часі (до одного року, як, скажімо, продемонстровано в дослідженні ADVANCE). Саме тому в лікуванні пацієнтів з інсультами та в цілому пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком запобігання розвитку гіпоглікемічних станів є одним із пріоритетів. З погляду ендокринолога важливо наголосити, що, хоча внутрішньовенне постійне введення інсуліну й не призвело до погіршення наслідку інсульту, принциповим моментом тут, очевидно, є не шлях і спосіб і введення інсуліну, а мета глікемії, тобто якщо в відділеннях інтенсивної терапії в гострому періоді інсульту лікарям зручніше вводити інсулін внутрішньовенно, не слід заперечувати проти такого рішення. Важливо ретельно контролювати глікемію та запобігти різкому зниження рівня глюкози в крові.

Найостаннішим доповненням у літературі стосовно взаємозв'язку суворого контролю глікемії та наслідків гострих порушень церебрального кровообігу є опублікований нещодавно метааналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень, що охоплює 2734 пацієнтів з інсультами та гіперглікемією. Порівнювали наслідки інсультів через три місяці після його розвитку в осіб, якім робили інтенсивну корекцію глікемії (цільові значення 3,9–7,5 ммоль/л) та в пацієнтів, яким надавали консервативніше лікування. Як і в цитованих раніше дослідженнях, не виявили якоїсь різниці в показниках смертності, інвалідності, виразності неврологічного дефіциту між двома порівнюваними групами пацієнтів, але в осіб, яким виконували інтенсивну корекцію рівня глікемії, ризик розвитку важких і симптоматичних гіпоглікемічних станів збільшувався більш ніж уп'ятеро [36].

У цьому контексті слід, очевидно, згадати й невдалі результати відомого клінічного дослідження NICE-SUGAR, в якому знайшли, що прагнення підтримувати рівень глікемії в межах 4,5–6,0 ммоль/л призводить до значущого зростання смертності в пацієнтів, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації з різних причин, порівняно з тими пацієнтами, у яких підтримували рівень глюкози в крові не вище за 10 ммоль/л [37].

Це ще одне важливе з клінічного погляду питання, яке часто-густо порушують перед ендокринологами про ведення пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу, — це можливість тромболітичної терапії в пацієнтів із цукровим діабетом та з підвищеними показниками глікемії. Аналізуючи наслідки тромболітичної терапії в

більш ніж 58 тисяч осіб з ішемічним інсультом, яких лікували в 1408 клінічних центрах у різних країнах світу, дослідники знайшли, що, як у осіб з діагнозом цукрового діабету, так і в пацієнтів з підвищеним рівнем глюкози без діабету в анамнезі, відзначали найгірші наслідки тромболітичної терапії, як-от зростання смертності й частішого розвитку внутрішньоцеребральних крововиливів проти пацієнтів без діабету й нормоглікемії [38]. Під час аналізу великого масиву даних більше ніж 23 тисяч осіб з ішемічним інсультом, яким зробили тромболітичну терапію, доданих до міжнародного реєстру SITS-ISTR, з'ясували, що, хоча в цілому наслідки інсультів у осіб з гіперглікемією під час шпиталізації (як тих, що хворіли на діабет, так і у осіб без діабету) були гіршими, ніж у пацієнтів з нормоглікемією, ризик внутрішньомозкових крововиливів значуще не збільшувався [39]. З іншого боку, згідно з даними Австрійського реєстру осіб з гострим інсультом, наслідки інсультів, як безпосередньо під час перебігу хвороби, так і через три місяці, були набагато кращими для пацієнтів із цукровим діабетом, яким виконували тромболітичну терапію, ніж у пацієнтів з діабетом, яким такого лікування не забезпечили [40]. У нещодавно представленому аналізі великого реєстру осіб з гострим ішемічним порушенням церебрального кровообігу, яким застосували ендоваскулярне втручання, MR CLEAN, що містить дані близько 3000 пацієнтів, зазначено, що в пацієнтів з гіперглікемією під час шпиталізації були вищі показники смертності, неврологічного дефіциту, частоти внутрішньомозкових крововиливів проти осіб з нормальним умістом глюкози в крові. А втім, гіперглікемія не впливала на успішність реперфузії та, з другого боку, ефективна реперфузія не усувала на взаємозв'зку між підвищеним рівнем глікемії та погіршенням наслідків інсульту [41].

Отже, наявність цукрового діабету та/або підвищеного рівня глюкози в крові не можуть бути підставою для відмови від адекватної тромболітичної терапії пацієнтам з гострим ішемічним інсультом. Можливу роль корекції глікемії впливати на результати тромболітичної терапії в таких пацієнтів мають вивчати в рандомізованих дослідженнях, але беручи до уваги відомі теперішні дані, а також цитовані вище нейтральні результати досліджень стосовно корекції гіперглікемії в осіб з інсультом, годиться рекомендувати активне тромболітичне лікування, не очікуючи нових результатів досліджень. Справді, у спільних рекомендаціях Американських асоціацій серця та боротьби з інсультом (AHA/ASA, 2015) зазначено, що внутрішньовенне введення тромболітичного препарату (альтеплаза) рекомендовано всім пацієнтам з ішемічним інсультом, які мають відповідні показання з рівнем глікемії вище за 50 мг/дл (2,9 ммоль/л) (клас доказовості I, рівень доказовості A). Також окремо наголошено, що пацієнтам з показниками глікемії вище за 400 мг/дл (22,2 ммоль/л) також слід уводити тромболітик альтеплазу, додержуючи інших показань і протипоказань до її введення за умови дальшої нормалізації глікемії (клас доказовості IIb, рівень достовірності C, тобто тут дані доказової медицини не такі переконливі).

Також годиться пам'ятати, що як тяжка гіпоглікемія, так і дуже високі показники глікемії можуть призвести до появи клінічної симптоматики, яка нагадує таку під час гострого порушення церебрального кровообігу (аж до розвитку геміпарезу, геміанопсії, галюцинацій, судом), тож, безумовно, вводити тромболітики треба лише з підтвердженням гострого порушення церебрального кровообігу за ішемічним типом. Водночас надзвичайно важливо вчасно доправляти пацієнтів у лікарню та здійснювати нейровізуалізацію за допомогою комп'ютерної томографії головного мозку, через те що «терапевтичного вікна» для введення тромболітичних препаратів (тканинного активатора плазміногену) доволі вузьке й становить 4,5 години після розвитку симптомів інсульту. У трохи пізніший термін (до шести годин після розвитку інсульту) та під час ураження найбільших церебральних судин рекомендують тромбоектомію.

Висновуючи цей розділ, слід наголосити, що гіперглікемія часто є «супутником» гострих порушень церебрального кровообігу й може проступити як перебіг ранішого цукрового діабету, так і перші його вияви або бути «стресорною» гіперглікемією. Попри те, що гіперглікемія, з одного боку, є маркером гострих порушень церебрального кровообігу, а з другого — у багатьох дослідженнях вияви-

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

ли низку патофізіологічних механізмів, які можуть справляти пошкоджувальний вплив підвищених показників глікемії на тканину головного мозку в умовах ішемічного пошкодження, в цей час більшість дослідників схиляється до думки, що підвищений рівень глікемії є відбиттям типу, більшої тяжкості та певної локалізації інсультів, не впливаючи водночас самостійно на їхні наслідки. Навіть більше, висловлюють думку, що водночас гіперглікемія — це еволюційно зумовлена відповідь організму на сильний стресорний подразник, яким, безсумнівно, є гостра ішемія головного мозку. Приймаючи таку думку, можна зрозуміти й результати сучасних досліджень, у яких не виявили можливості позитивно повпливати на перебіг інсультів інтенсивним контролем глікемії. З клінічного погляду, кажучи про проблему гіперглікемії під час гострих порушеннях церебрального кровообігу, важливо звернути увагу на кілька моментів: високі рівні глюкози в крові можуть призвести до розвитку неврологічних симптомів попри порушення церебрального кровообігу, що потребує обліку під час диференційної діагностики; під час корекції підвищеного рівня глюкози крові не слід прагнути її максимальної нормалізації, і, очевидно, підтримування глікемії не вище як 10 ммоль/л цілком виправдане. Вводити інсулін треба, наголошуючи на запобіганні гіпоглікемічних станів і підтримувати рівень глікемії вище ніж 4,5 ммоль/л або навіть трохи вище; наявність цукрового діабету й/або гіперглікемії не може бути підставою (або виправданням) для відмови в тромболітичній терапії або тромбектомії; диференційний діагноз між цукровим діабетом і стресорною гіперглікемією треба проводити залежно від показників глікозилізованого гемоглобіну (підвищеного чи нормального відповідно) та спостерігаючи за пацієнтами після виписки (збереження підвищених рівнів глікемії чи її цілковита нормалізація). Американська асоціація серця (AHA) рекомендує підтримувати рівень глікемії в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу в межах 7,8–10 ммоль/л, а відповідні Європейські рекомендації вимагають введення інсуліну та його титрації в разі підвищення глікемії вище за 10,0 ммоль/л [42]. Як ми вважаємо, додержування цих рекомендацій допоможе поліпшити як перебіг гострих порушень церебрального кровообігу, так і вчасно діагностувати випадки цукрового діабету в осіб з інсультами.

Література

1. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. Stroke. 2003; 34: 418-421.
2. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Diabetes Care. 2007; 30:1730-1735.
3. Bell ET. A post-mortem study of vascular disease in diabetes. Arch Pathol. 1952; 53: 444-455.
4. Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. J Neuropathol Exp Neurol. 1973; 32: 183-196.
5. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke. 1994; 25: 1977-1984.
6. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. Diabetologia. 1995; 38: 1061-1068.
7. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Diabetes Care. 2007; 30:1730-1735.
8. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008; 18: 152-157.
9. Horowitz DR, Tuhrim S, Weinberger JM, Rudolph SH. Mechanisms in lacunar infarction. Stroke. 1992; 23: 325-327.
10. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Stroke. 2006; 37: 2493-2498.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. Stroke. 1996;27: 210-215.
12. Oliveira TV, Gorz AM, Bittencourt PR. Diabetes mellitus as a prognostic factor in ischemic cerebrovascular disease. Arq Neuropsiquiatr. 1988; 46: 287-291.
13. Olsson T, Vitanen M, Asplund K, et al. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. Diabetologia. 1990; 33: 244-249.
14. Wong KS. Risk factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A prospective hospital-based study in Asia. Asian Stroke Advisory Panel Stroke. 1999; 30: 2326-2330.
15. Clavier I, Hommel M, Besson G, et al. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts. A hospital-based study. Stroke. 1994; 25: 2005-2009.
16. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, et al. Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. Diabetes Care. 2000; 23: 1527-1532.
17. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383(3):207-217.
18. Lefkovits J, Davis SM, Rossiter SC, et al. Acute stroke outcome: effects of stroke type and risk factors. Aust N Z J Med. 1992; 22: 30-35.
19. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. Stroke. 1991; 22: 155-161.

20. Iwase M, Yamamoto M, Yoshinari M, et al. Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. Diabetes Res Clin Pract. 1998; 42: 109-116.
21. Toni D, De Michele M, Fiorelli M, et al. Influence of hyperglycemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke in patients with intracranial arterial occlusion. J Neurol Sci. 1994; 123: 129-133.
22. Mankovsky BN, Patrick JT, Metzger BE, Saver JL The size of subcortical ischemic infarction in patients with and without diabetes mellitus. Clin Neurol Neurosurg. 1996; 98: 137-141.
23. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol. 2001; 154: 635-641.
24. Ouk M, Wu CY, Colby-Milley J et al. Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Poststroke. Stroke. 2020; 51(12):3531-3540.
25. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32(10):2426-2432.
26. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ. 1997 3;314(7090):1303-1306.
27. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. Neurology. 2002;59(1):67-71.
28. Woo J, Lam CW, Kay R, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. Arch Neurol. 1990;47(11):1174-1177.
29. Tracey F, Crawford VL, Lawson JT, et al. Hyperglycaemia and mortality from acute stroke. Q J Med. 1993;86(7):439-446.
30. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol. 2002;52:20-28.
31. Bell DSH, Goncalves E. Stroke in the patient with diabetes (part 1) - Epidemiology, etiology, therapy and prognosis. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108193. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108193. Epub 2020 May 20.
32. Bell DSH, Goncalves E. Stroke in the patient with diabetes (Part 2) - Prevention and the effects of glucose lowering therapies. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108199. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108199. Epub 2020 May 13.
33. Szczudlik A, Slowik A, Turaj W et al. Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. J Neurol Sci. 2001; 189: 105-111.
34. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Lancet Neurol. 2007;6(5):397-406.
35. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(4):326-335.
36. Cerecedo-Lopez CD, Cantu-Aldana A, Patel NJ, et al. Insulin in the Management of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2020;136:e514-e534.
37. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 26;360(13):1283-1297.
38. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, et al. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. J Am Heart Assoc. 2015;4(10):e002193. doi: 10.1161/JAHA.115.002193.
39. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D et al. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. Diabetes. 2019;68(9):1861-1869.
40. Reiter M, Teuschl Y, Matz K, et al. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. Eur J Neurol. 2014;21(1):5-10.
41. Rinkel LA, Nguyen TTM, Guglielmi V, et al. High Admission Glucose Is Associated With Poor Outcome After Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. Stroke. 2020;51(11):3215-3223.
42. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

The role of hyperglycemia in the course of strokes in patients with diabetes

Mankovsky B. M.

Abstract

Hyperglycemia is an important factor in worsening course and increasing the mortality rate in patients with acute cerebrovascular accidents, both in patients with diabetes and in people without diabetes. It was estimated that negative impact of hyperglycemia on the course of acute disorders of cerebral blood circulation can be compared with the impact of increasing of age by 20 years. There is no doubt that the post-stroke prognosis is much worse in elderly people. At the same time, the question of whether hyperglycemia independently affects the course and prognosis of a stroke (and then correcting hyperglycemia must necessarily lead to an improvement in the course of a stroke), or whether hyperglycemia is a so-called an epiphenomenon, that is, it only reflects the severity, type of stroke, localization and size of the focus of brain damage, but also does not affect the course of stroke and has no independent pathogenetic significance, does not require mandatory active correction. This literature review summarizes new data on the course of stroke in patients with diabetes.

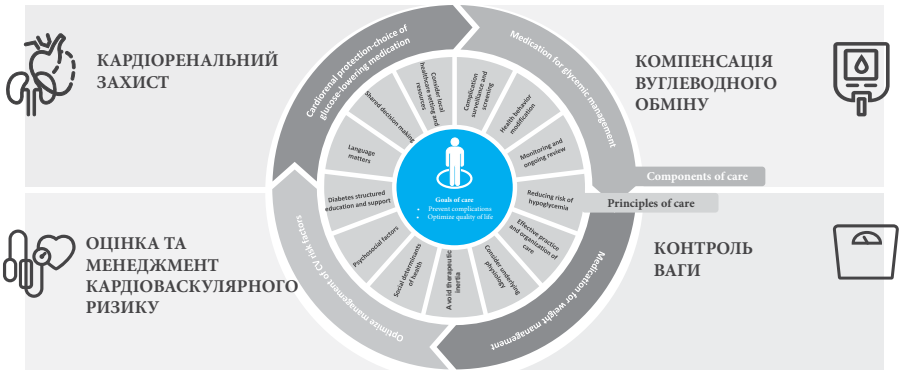
Key words: hyperglycemia, stroke, diabetes mellitus, acute disorders of cerebral circulation, prediction.

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Аналоги ГПП-1. Вчора-Сьогодні-Завтра

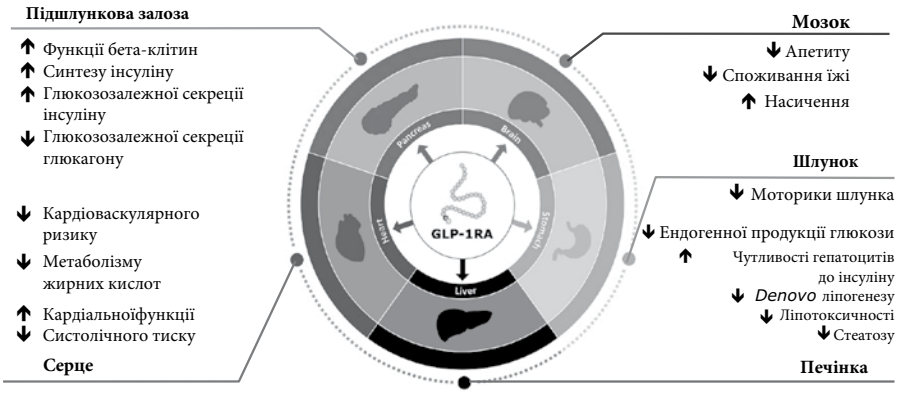
Маньковський Б. М., Костіцька І. О.

Комплексний персоніфікований підхід до лікування ЦД 2-го типу



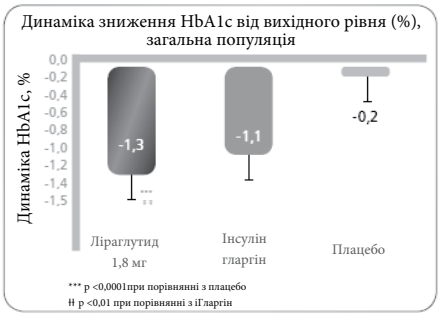
ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; Davies MJ. et al, Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/dci22-0034; Davies MJ. et al, Diabetologia 2022; https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2

Ліраглутид: багатофакторний вплив при ЦД 2-го типу



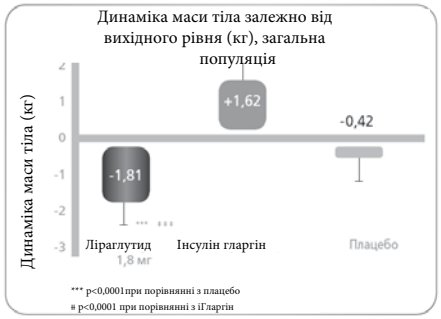
Adapted from Campbell JE & Drucker DJ. Cell Metab. 2013;17:819–37 and Pratley RE & Gilbert M. Rev Diabet Stud. 2008;5:73–94.

LEAD-5. Ліраглутид: цукрознижувальний ефект для інтенсифікації комбінації метформін + глімепірид в порівнянні з інсуліном гларгін U100*



Додавання Ліраглутид 1,8 мг до комбінованої терапії глімепірид/метформін **призвело до більш вираженого зниження рівня HbA1c**, ніж в групах глімепірид/метформін або глімепірид/метформін у комбінації з інсуліном гларгин.

* Originally presented as a poster at ADA 2008 Russell-Jones D, et al. Diabetes 2008; 57(Suppl.1): A159 (Abstract 536-P).



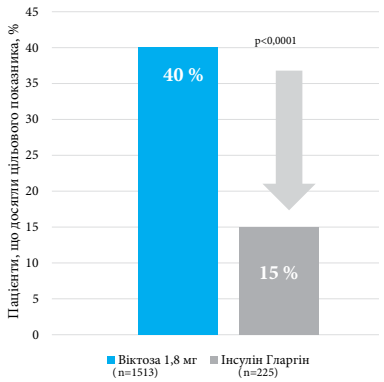
LEAD-5. Ліраглутид: переваги інтенсифікації для комбінації метформін + глімепірид в порівнянні з інсуліном гларгін 100*

В групі ліраглутиду спостерігалось **значиме зниження маси тіла.** В групі інсуліну гларгін вага пацієнтів збільшилася на 1,6 кг.

* Originally presented as a poster at ADA 2008 Russell-Jones D, et al. Diabetes 2008; 57(Suppl.1): A159 (Abstract 536-P).

LEADER™: ПЕРШЕ дослідження кардіоваскулярної безпеки, яке довело серцево-судинні переваги у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі прийому ЛІРАГЛУТИДУ

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та високим серцево-судинним ризиком
Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322 RRR – Relative risk reduction, зниження відносного ризику Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Віктоза®



Ліраглутид: комплексне рішення терапії ЦД 2-го типу

40% пацієнтів досягли комбінованої кінцевої точки*

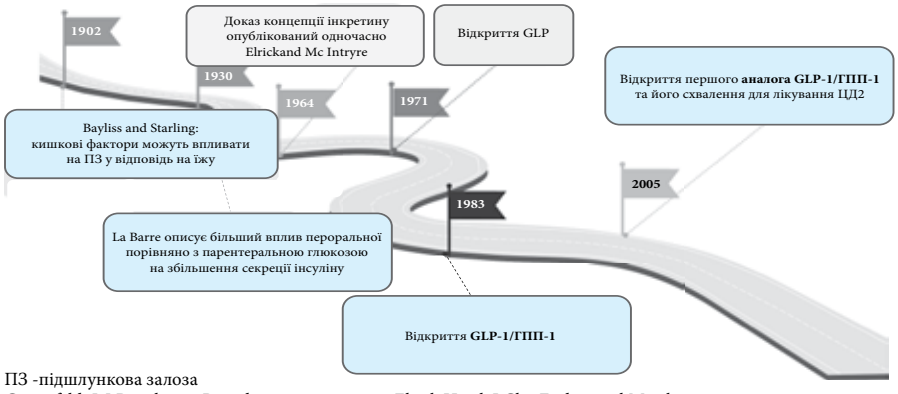
*** Кращий контроль HbA1c <7,0 %**

✓ без гіпоглікемії

✓ без збільшення ваги

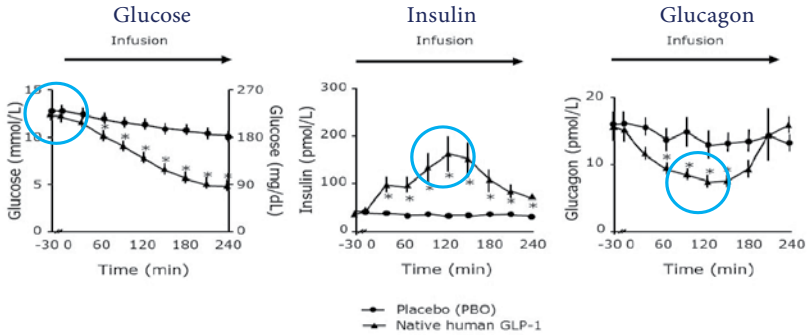
Zinman B, et al. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 77–82.

Вчора...



ПЗ -підшлункова залоза
Creutzfeldt W. Regulatory Peptides 2005; 128:87–91 Elrick Hetal. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24:1076–82. McIntryre Netal. Lancet 1964; II:20–21. Perley M Jetal.J Clin Invest 1967; 46:1954–62.

Вчора... Перші дослідження GLP-1/ГПП-1



GLP-1/ГПП-1 нормалізує рівень глюкози у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2, **не викликаючи гіпоглікемії**

AdaptedfromNaucketal.Diabetologia1993;36:741–4.

Сьогодні... Плейотропні ефекти арГПП-1

ар ГПП-1

Підшлункова залоза
- Збільшують секрецію та біосінтез інсуліну
- Знижують секрецію глюкагону
- Зменьшують апоптоз β-клітин

Печінка
- Пригнічення глюкогенолізу та глюко - неогенезу

ШКТ
- Знижують спорожнення шлунку

ЦНС
- Збільшують відчуття ситості
- Знижують апетит

Серце
- Збільшують ЧСС
- Знижують АТ
- Збільшують кардіо - протекцію

AdaptedfromDrucker DJ. CellMetab. 2016;24(1):15-30.

Сьогодні... Вплив арГПП-1 на глікемію

ВАЖЛИВО!

При додаванні ін'єкційного арГПП-1 або інсуліну у пацієнтів, які потребують подальшого зниження рівня глюкози, **ефективність** зниження глікемії у арГПП-1 **подібна або навіть більша,ніж у базального інсуліну**

Адаптовано з American Diabetes Association2022. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment :Standards of Medical Care in Diabetes—2022.

Сьогодні...
Аналоги ГПП-1 продемонстрували стійкий сприятливий вплив на глікемію серед препаратів порівняння

GRADE

Дослідження GRADE: порівняльний аналіз часто застосовуваних препаратів для лікування діабету при додаванні до метформінуу осіб з ЦД 2 типу

N=5047 (рандомізовані1:1:1:1);
середня тривалість спостереження **~5 років**

Первинна кінцева точка: час до моменту неадекватного контролю глікемії(HbA_{1c} ≥7,0 %)

У осіб, що отримували ліраглутид, час утримання адекватного контролю глікемії (HbA_{1c}≤7%)
був найдовшим*

на **21 день** більше,
ніж для **інсуліну гларгін**
на **72 дні** більше,
ніж для **глімепіриду**
на **185 днів** більше,
ніж для **сітагліптину**

*Серед препаратів порівняння арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1;
HbA1c – глікований гемоглобін, ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу
Nathan DM et al. "Results of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes—A Comparative Effectiveness (GRADE) Study." American Diabetes Association 81st Scientific Sessions, 2021.

Аналоги ГПП-1:
Висновки сьогодення, сподівання на майбутнє.

- Аналоги ГПП-1 мають багатофакторний вплив на різні органи та високий профіль безпеки.
- Ефективне зниження ваги та HbA1c з низьким ризиком гіпоглікемії робить цю групу привабливим варіантом лікування ЦД 2 типу та ожиріння.

N.B! Перша ін'єкція при ЦД 2 типу

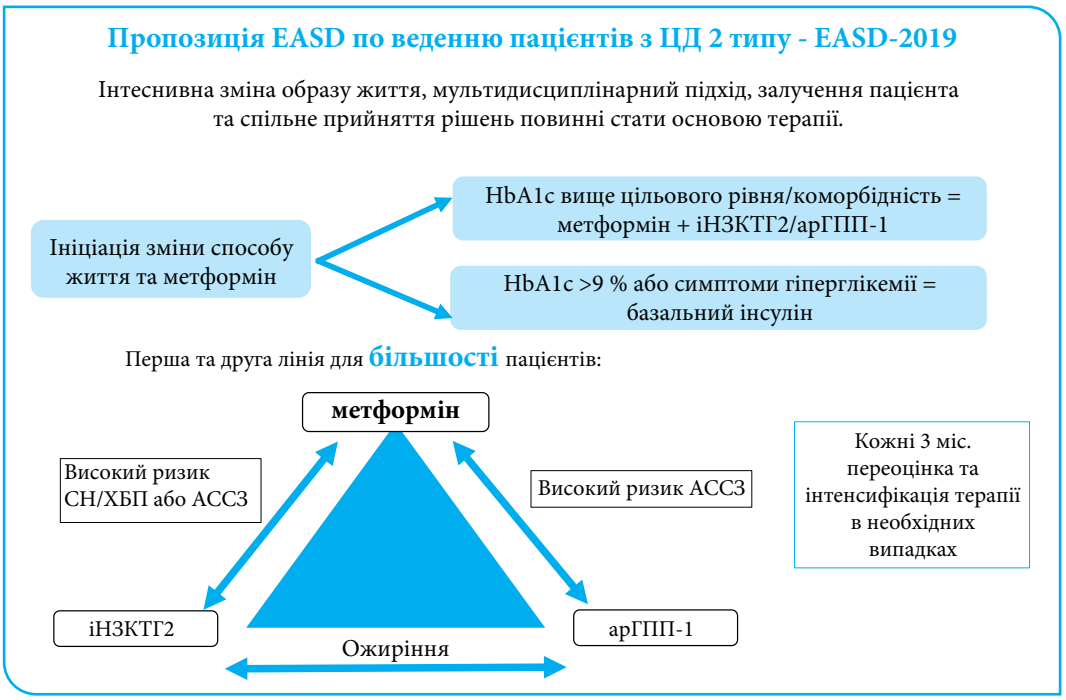
- Потенційне застосування аналогів ГПП-1 у майбутньому може охоплювати різні сфери, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, неалкогольний стеатогепатит та ін.

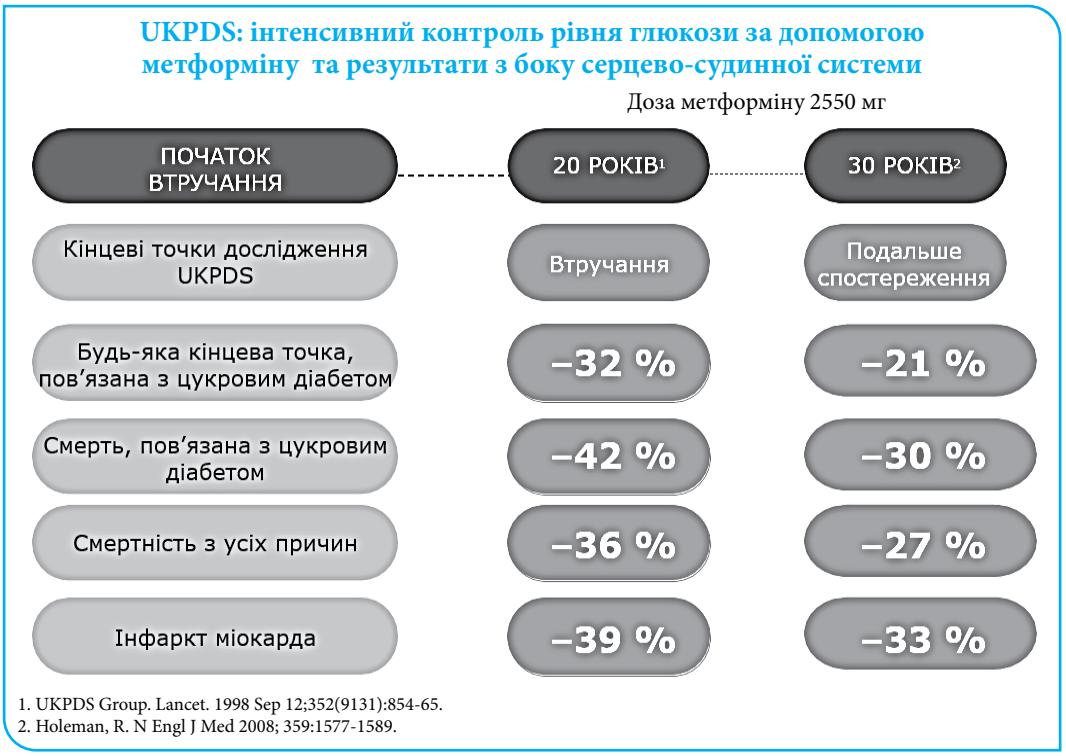
1. Melanie J Davies , Vanita R Aroda et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association ADA and EASD, Diabetes Care 2022 Sep 23.
2. Philip N. Newsome et al.A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis N Engl J Med 2021; 384:1113-1124 DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
3. ELAD, Evaluation of Liraglutide in Alzheimer's Disease. Edison P. Presented online at the 13th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference. 4–6 November 2020 CTAD 2020 Abstracts final.pdf (ctad-alzheimer.com)
4. Akimoto H et al. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2020;35:1–11.

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

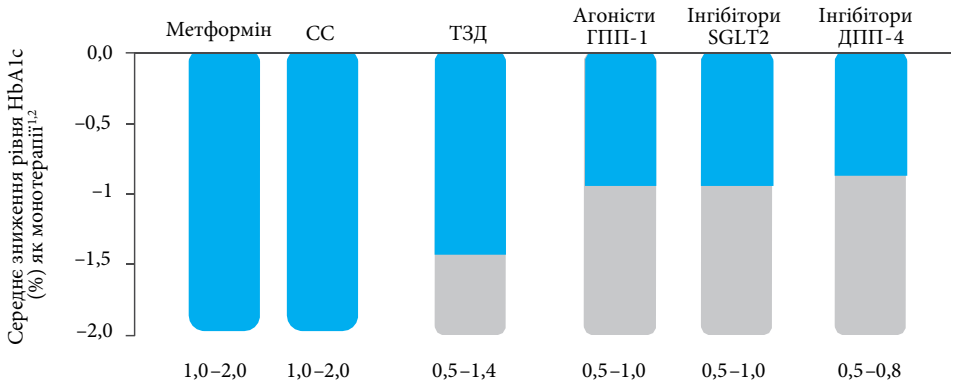
Алгоритм призначення цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті 2-го типу

Маньковський Б. М., Саєнко Я. А.





Ефективність метформіну як монотерапії порівняно з іншими пероральними антидіабетичними засобами[1,2]

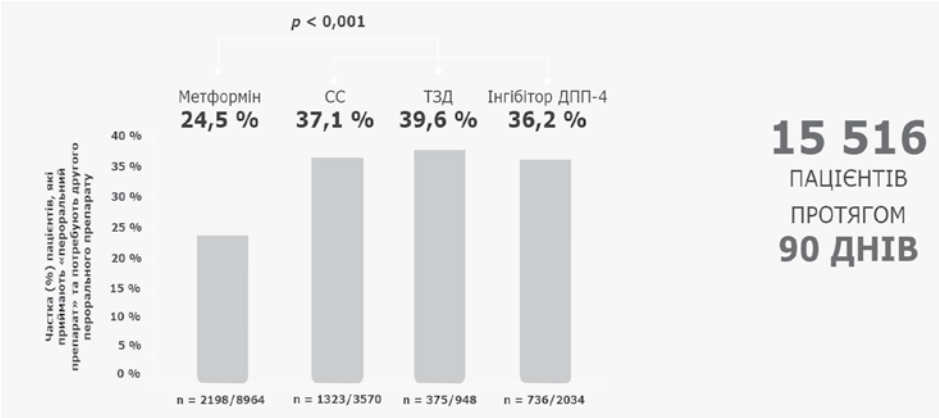


Nathan D, et al. Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):193-203.
Inzuchi S, et al. Diabetes Care. 2015;38(1):140-9.

Причини неконтрольованого рівня A1C[1]

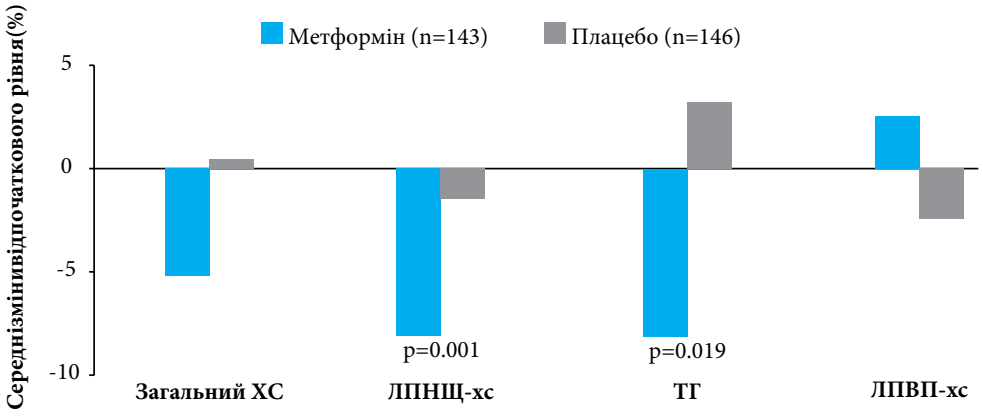
Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019.

Метформін значно відтерміновує потребу в інтенсифікації лікування порівняно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами



Berkowitz SA, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1955-62.

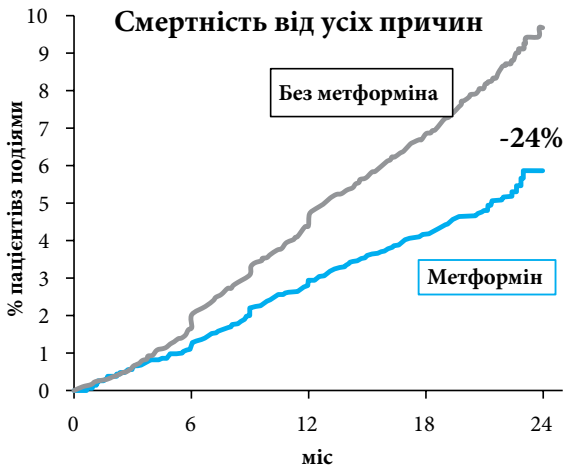
Метформін знижує атерогенні ліпіди крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу та дисліпідемією



Подвійне сліпе рандомізоване дослідження
Тривалість терапії 29 тижнів, n=289.

DeFronzo RA and Goodman AM. NEJM 1995;333:541-9

Метформін знижує загальну смертність та ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу та атеросклеротичним СС захворюванням в анамнезі



19 691 пацієнтів(реєстр/ REACH*) з ЦД та зареєстрованими атеросклеротичним ССЗ, що отримували метформін (n=7457) або, які не отримували (n=12 234) метформін

↓

Спостереження в групах протягом 2 років

↓

В групі метформіну:

- Загальна смертність від всіх причин була нижчена **24 %** (ОР, 0,76; 95 % ДІ, 0,65-0,89; P=0,001)
- Серцево-судинна смертність – на **21 %** (ОР, 0,79; 95 % ДІ, 0,65-0,96; P=0,02)
- Комбінована СС точка (смертність, інфаркт, інсульт) – на **12 %** (ОР, 0,88; 95 % ДІ, 0,79-0,99; P=0,04)

* **REACH** – Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
Roussel R et al. Arch Intern Med. 2010;170:1892-1899.

Метформін може затримувати розвиток вікової макулярної дистрофії(ВМД)

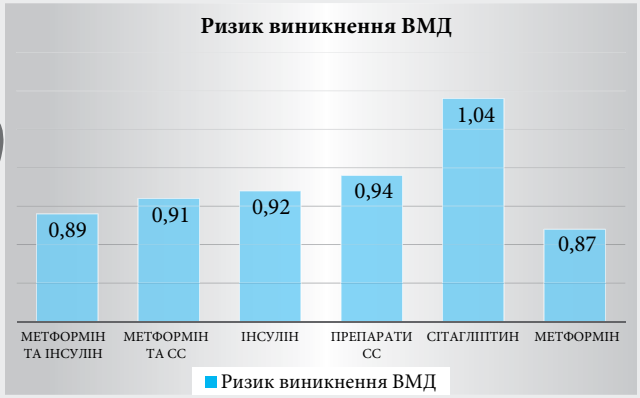
• В групі метформіну, ризик розвитку ВМД був нижчий на 5 %, порівняно з групою контролю

•На щорічнійконференціїAmerican Society of Retina Specialists (ASRS) 2022були представлені дані про зниження ризику розвитку ВМД у пацієнтів з ЦД 2 типу, що приймають метформін.
•Дослідженнявключало 312 тис. пацієнтівз ЦД 2типу з/без встановленого діагнозу ВМД та 312 тис пацієнтів з ЦД 2 типу в групі контролю, які отримували метформін, препарати сульфонілсечовинита глітазони.

1. L. Harrison, MedEscape 2022 Metformin shows potential to prevent macular degeneration

Метформін може затримувати розвиток вікової макулярної дистрофії (ВМД)

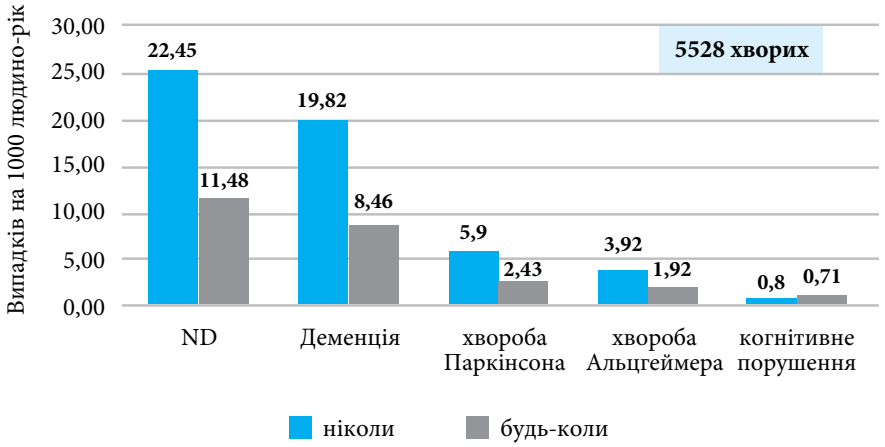
В групі метформіну, ризик розвитку ВМД був нижчий на 5 %, порівняно з групою контролю



1. LHarrison, MedEscape 2022 Metformin shows potential to prevent macular degeneration

Метформін зменшує ризик виникнення та прогресування когнітивних порушень

- Нейропротективна дія шляхом інгібування утворення бета-амілоїду
- Зменшує апоптоз нейроцитів
- Стимулює нейрогенез у гіпокампі: інтенсивність зростає удвіч
- Покращує відновлення нервових клітин мозку після інсульту

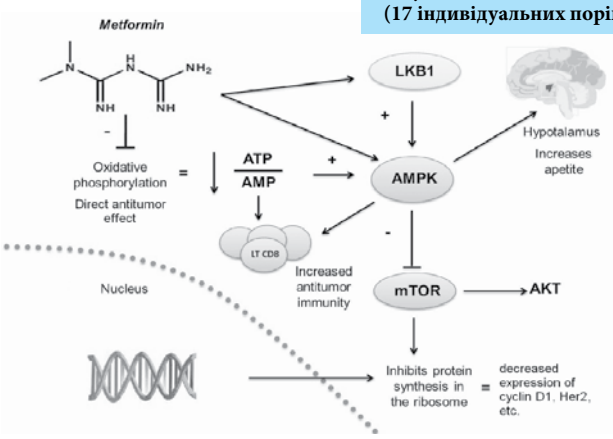


Тривалий прийом Глюкофажу зменшує частоту нейродегенеративних захворювань у 2,5 рази

Asadbegi Met al.. Brain Res Bull.2016; Ge XH et al. Physiol Behav. 2017; Fatt M et al.Stem Cell Reports.2015; Abdelsaid M et al. Diabetes, 2017

Метформін знижує ризик виникнення деменції

Було визначено 14 популяційних когортних досліджень (17 індивідуальних порівнянь) за участю 396 332 учасників

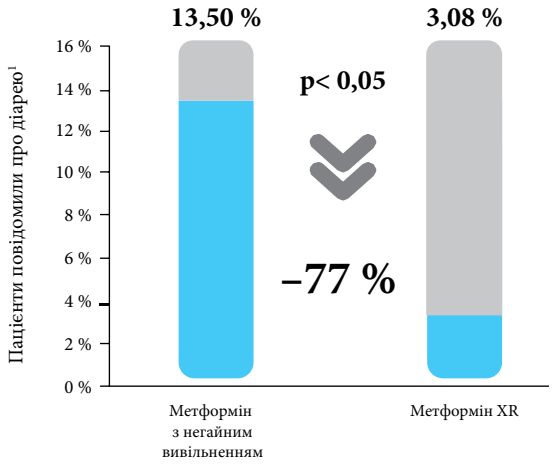


Висновки:

- Мета-аналіз показав, що застосування метформіну пов'язано зі зниженням ризику всіх підтипів деменції на 21%, а при тривалому застосуванні – на 62%.
- Висновки свідчать про те, що активатор AMPK, метформін є потенційним геропротекторним агентом для деменції, особливо серед тих, хто довго вживає метформін.

Ji S, Zhao X, Zhu R, Dong Y, Huang L, Zhang T. Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Jul 9;13:20406223221109454.

Глюкофаж XR — краща переносимість з боку ШКТ[1]



Пацієнт повідомив про діарею при порівнянні препарату метформіну з негайним вивільненням з метформіном XR.[1]

1. Blonde, L., Dailey, G., Jabbour, S., Reasner, C. and Mills, D. (2004). Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Current Medical Research and Opinion, 20(4), pp.565-572.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Таблетка замість уколу: МОЗ України пропонує змінити підхід до призначення ліків

21 травня 2019 14286

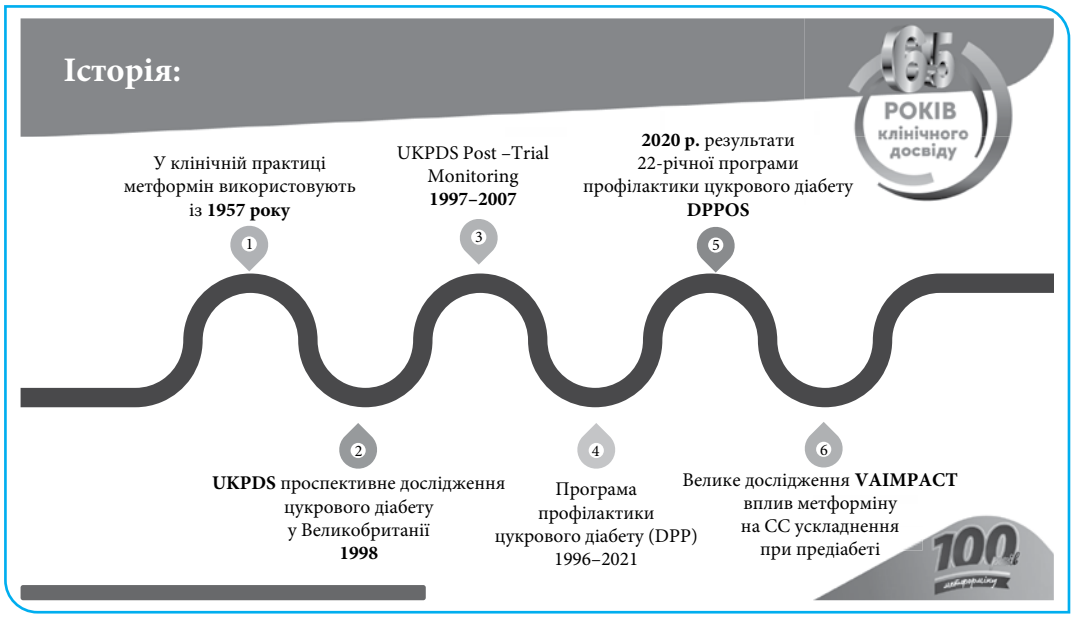
Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Україні пріоритетним буде застосування неін'єкційних (пероральних) форм лікарських засобів. У всіх випадках, коли таблетка і укол мають рівнозначну дію, лікарі мають призначати саме таблетовані форми. Такий проект наказу опублікували для громадського обговорення.

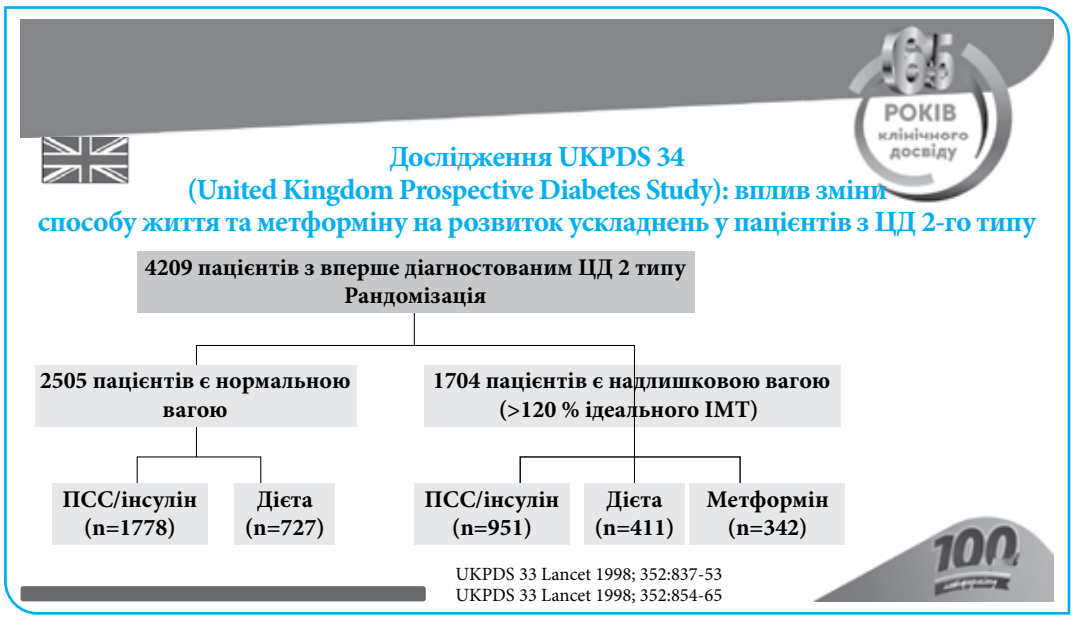
У всьому світі більше 50% всіх лікарських засобів прописуються, відпускаються або продаються неналежним чином, свідчать дані Всесвітньої організації охорони здоров'я. Одним з таких прикладів є надмірне використання ін'єкцій, коли більш доречно приймати ліки перорально. Це свідчить про те, що міф, ніби уколи більш дієві, аніж пігулки, поширений не лише в Україні. Насправді у більшості випадків немає значення, в якій формі діюча речовина потрапить в організм. Лише в деяких рекомендовано саме ін'єкційну форму (невідкладні стани, знепритомнення пацієнта, введення інсуліну тощо).

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

65 років клінічного використання метформіну: найновіші дані

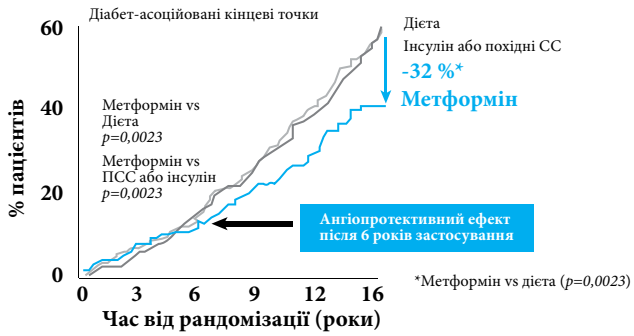
Саєнко Я. А.





UKPDS

Метформін значно знижує частоту будь-яких кінцевих точок, асоційованих з ЦД 2-го типу у пацієнтів з надлишковою вагою



*Метформін vs дієта (*p=0,0023*)

UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

UKPDS

UKPDS: метформін ефективно знижує загальну та асоційовану з ЦД 2-го типу смертність та забезпечує первинну профілактику ІМ

	Метформін Група інтенсивної терапії (n=342)		ПСС / инсулін Група інтенсивної терапії (n=951)	
	Ризик*	P	Ризик*	P
Смертність, пов'язана з ЦД	↓42%	0.017	↓20%	0.19
Смертність з будь-якої причини	↓36%	0.011	↓ 8%	0.49
Будь-яка кінцева точка, асоційована з ЦД	↓32%	0.0023	↓ 7%	0.46
Інфаркт міокарду	↓39%	0.01	↓21%	0.11
Інсульт	↓41%	0.13	↑14%	0.60

*Порівняно з группою стандартної терапії (дієта)

UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

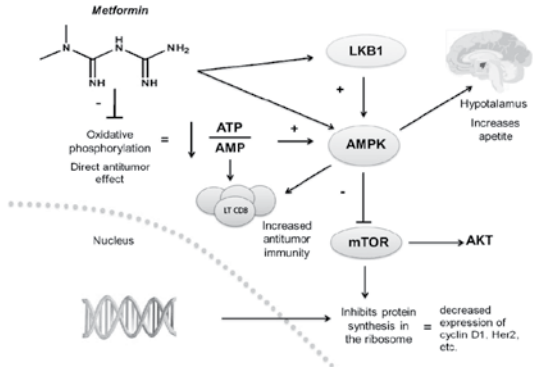
Ризик розвитку деменції у людей з цукровим діабетом приблизно на 60 % вищий

	Відносний ризик (95 % ДІ)	
	Жінки	Чоловіки
Усі типи деменції	1,68 (1,64-1,71)	1,61 (1,42-1,83)
Судинна деменція	2,34 (1,86-2,94)	1,73 (1,61-1,85)
Несудинна деменція*	1,53 (1,35-1,73)	1,49 (1,31-1,69)

* переважно хвороба Альцгеймера
Мета-аналіз рівня дослідження, 28 досліджень, I^2 0-30 %

65 РОКІВ клінічного досвіду

Метформін знижує ризик виникнення деменції



Було визначено 14 популяційних когортних досліджень (17 індивідуальних порівнянь) за участю 396 332 учасників.

Висновки:

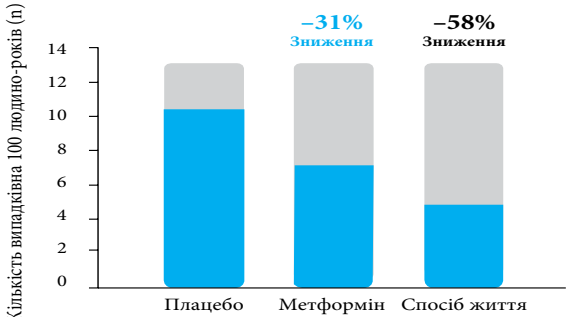
- Мета-аналіз показав, що застосування метформіну пов'язано зі зниженням ризику всіх підтипів деменції на 21 %, а при тривалому застосуванні – на 62 %.
- Висновки свідчать про те, що активатор AMPK, метформін є потенційним геропротекторним агентом для деменції, особливо серед тих, хто довго вживає метформін.

Ji S, Zhao X, Zhu R, Dong Y, Huang L, Zhang T. Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Jul 9;13:20406223221109454.

100 років інформації

65 РОКІВ клінічного досвіду

Частота випадків цукрового діабету через 2,8 років



1. Knowler WC, et al.N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403.

100 років інформації

65 РОКІВ клінічного досвіду

Метформін

	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна маси тіла	Вплив на серцево-судинну систему		Вартість	Перорально / п/ш	Вплив на нирки		Додаткові застереження
				Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ)	Серцева недостатність (СН)			Прогресування діабетичної хвороби нирок (ДХН)	Дозування/особливості застосування *	
Метформін	Висока	Ні	Нейтрально (можливість помірного зниження)	Потенціальний позитивний вплив	Нейтрально	Низька	Перорально	Нейтрально	▪ Протипоказано при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²	▪ Часті побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота) ▪ Потенційне виникнення дефіциту B12

Традиційно рекомендований як цукрознижувальна терапія першого ряду при цукровому діабеті 2 типу через його високу ефективність у зниженні HbA1c, мінімальний ризик гіпоглікемії при застосуванні як монотерапії, потенціал для деякої помірної втрати ваги, хороший профіль безпеки, низьку вартість

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, TankovaT, Tsapas A, Buse JB Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/dci22-0034. Diabetologia2022;https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.

100 років інформації

Consensus рекомендації

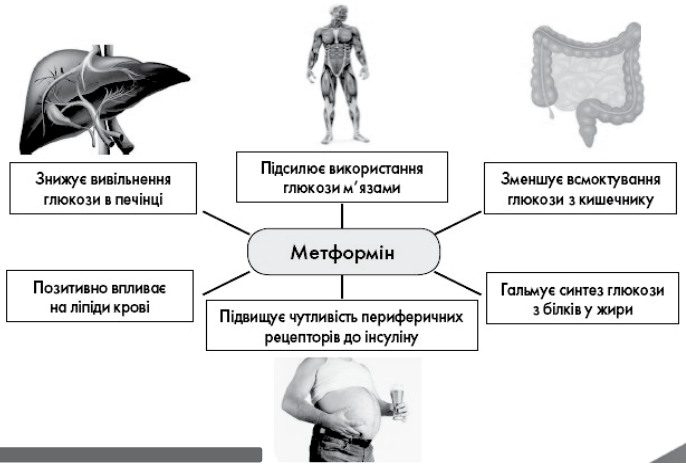
- У людей із серцевою недостатністю, ХХН, наявними серцево-судинними захворюваннями або декількома факторами ризику серцево-судинних захворювань рішення про використання GLP-1RA або SGLT2i з доведеною користю має прийматися незалежно від попереднього застосування метформіну.
- У людей із серцевою недостатністю, ХХН, наявними серцево-судинними захворюваннями або кількома факторами ризику серцево-судинних захворювань рішення про використання GLP-1RA або SGLT2i з доведеною користю має прийматися незалежно від початкового рівня HbA1c.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/dci22-0034. Diabetologia 2022; https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.

Метформін: молекулярні та метаболічні ефекти

Зниження ваги	• Зниження апетиту і збільшення секреції ГПП-1
Антигіперглікемічний	• Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію) • Інгібує глюконеогенез в печінці: інгібує циклу Кребса і/або окисного фосфорилювання через активацію АМРК • Посилення інсулін-опосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах: активізація експресії і переміщення з внутрішньоклітинного пулу ГЛЮТ-4
Антіліпідеміний	• Збільшення естеріфікації СЖК і інгібування ліполізу в жировій тканині
Протекторний щодо β-клітин	• Зниження глюкозо - і ліпотоксічності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	• Зниження печінкової інсулінорезистентності та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротективний	• Непрямий ефект: через зниження інсулінорезистентності та зниження рівня ІФР-1 • Прямий ефект: через АМРК-залежний і АМРК-незалежні клітинні шляху
Кардіопротективний	• Зниження ваги тіла і поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого часу прийому препарату • Невизначені серологічні або ендотеліальні фактори такі як інгібітор активатора плазміногену-1

Механізм дії метформіну



№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Контроль ваги як невід'ємна складова сучасної стратегії лікування та попередження цукрового діабету

Маньковський Б. М. , Урбанович А. М.

Ожиріння й цукровий діабет 2 типу є взаємопов'язаними метаболічними захворюванням

90%

осіб з ЦД 2-го типу віком 16-54 років

мають надмірну вагу або ожиріння

40–70%*

Поширеність* цукрового діабету, індукованого ожирінням

ожиріння як первинне захворювання

*Приблизна поширеність цукрового діабету, пов'язаного з ожирінням (ожиріння як первинне захворювання)
Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Lancet 2022; 399: 394–405
Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Clin Med (Lond). 2021 Jul;21(4):e327-e231.

Адитивний ризик розвитку цукрового діабету 2 типу у людей з ожирінням і переддіабетом

Відносний ризик розвитку цукрового діабету 2 типу порівняно зі здоровими людьми

Проспективнедослідження за участю 4369 чоловіків і жінок, Фінляндія; середній тривалість спостереження 9,4 року

x4,9 — **Ожиріння**

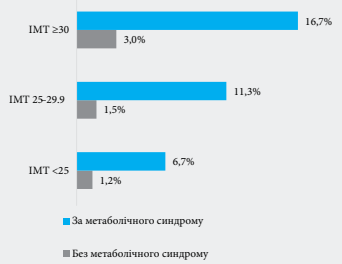
x6,7 — **Переддіабет***

x17,4 — **Ожиріння й переддіабет***

*Переддіабет визначається як концентрація глюкози в плазмі натще 110–126 мг/дл (6,1–7,0 ммоль/л) та/або 2-годинна концентрація глюкози в плазмі 140–200 мг/дл (7,8–11,1 ммоль/л). Hu G et al. Arch Intern Med 2004;164:892–6.

Інсулінорезистентність, пов'язана з ожирінням, є ключовим фактором розвитку цукрового діабету 2-го типу

Кумулятивназахворюваність на ЦД 2 типу(%)[1]



Поздовжнє дослідження протягом 7 років у 2902 осіб; вік ~55 років[1]

Інсулінорезистентність у людей з ожирінням[2]

Засвоєння глюкози

Продукція глюкози

Рівень глюкози в крові

Потреба в інсуліні у людей з ожирінням підвищена[3]

Порівняно з людьми без ожиріння, люди з ожирінням потребують **~3 рази більше інсуліну** для досягнення нормоглікемії [3]

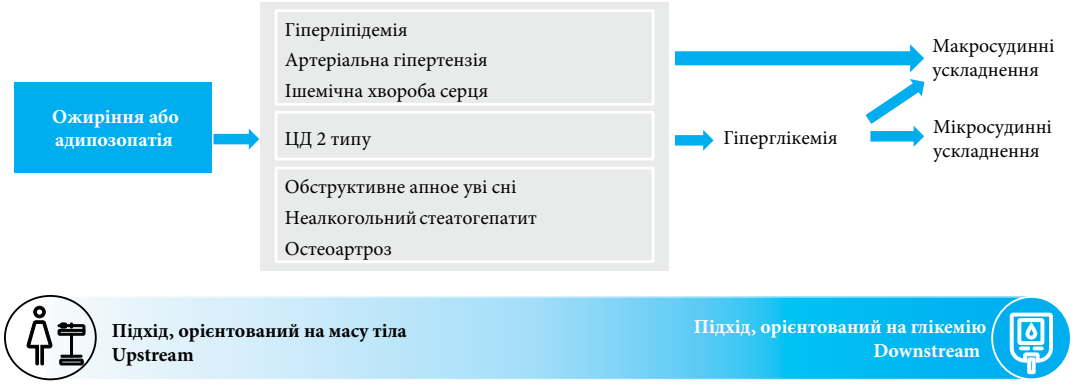
Прогресування до цукрового діабету

ІМТ – індекс маси тіла

1. Meigs JB et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2906–12; 2. Bonadonna RC et al. Metabolism 1990;39:452–9; 3. Polonsky KS et al. J Clin Invest 1988;81:442–8.

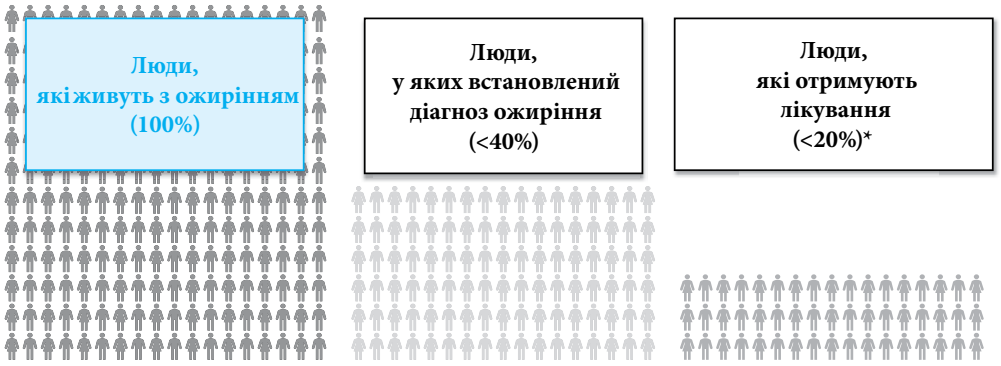
Чи настав час для зміни парадигми в лікуванні ЦД 2-го типу?

Боротьба з ожирінням, яке є ключовим патофізіологічним фактором розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень, може бути ефективною стратегією лікування ЦД 2 типу



Lingvay I et al. Reproduced with permission from Lancet 2022;399:394–405. Copyright © 2022 Elsevier. All rights reserved.

Ожиріння недостатньо діагностується і відповідно не лікується



*вкл. зміни способу життя, поведінки, фармакотерапію, баріатричну хірургію.
Adapted from: Colby SL, Ortman JM. 2015. Available at: https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2015/demo/p25-1143.pdf (accessed August 2020); Centers for Disease Control and Prevention. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm (accessed Nov 2020); Ma J et al. Obesity (Silver Spring) 2009;17:1077–85; IMS Xponent Dec-15; Caterson ID et al. Diabetes Obes Metab 2019;21:1914–24.

Подолання бар'єрів на шляху до ефективного лікування ожиріння

Канадські клінічні практичні рекомендації: пацієнт-орієнтований підхід до надання медичної допомоги при ожирінні

Ожиріння — складне, прогресуюче і рецидивуюче хронічне захворювання, яке потребує тривалого лікування

ІМТ та окружність талії слід інтегрувати у цілісну клінічну оцінку для визначення фенотипу ожиріння високого ризику

Оцінка тяжкості захворювання та визначення тактики лікування

Цілі лікування ожиріння: втрата ваги, поліпшення здоров'я і самопочуття, попередження ускладнень

Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines Quick Guide. Canadian Adult Clinical Practice Guideline Chapters - Obesity Canada Доступ 06.10.2022

Ключові компоненти фізикального обстеження, спрямованого на діагностику ожиріння

Життєві показники: артеріальний тиск (манжета відповідного розміру), ЧСС

Антропометричні вимірювання: маса тіла, зріст, окружність талії, ІМТ

Голова і шия
- Окружність шиї, бал за тестом Маллампаті
- Обстеження щитоподібної залози
- Ознаки Кушинга (місяцеподібне обличчя, виражена надключична та дорсоцервікальна жирова тканина)
- Ознаки синдрому полікістозних яєчників (чорний акантоз, гірсутизм, акне)

Кардіо-респіраторна система
- Частота і ритм серця
- Ознаки серцевої недостатності (додаткові тони серця, набряк стопи, хрипи в легенях)

Шлунково-кишковий тракт
- Розмір печінки
- Пупкові, післяопераційні грижі
- Скринінг на стигми хронічних захворювань печінки (енцефалопатія, асцит, жовтяниця, долонна еритема та ін.)

Опорно-руховий апарат
- Остеоартрит (вузли Гебердена/Бушара, суглоби, що несуть вагу)
- Подагра
- Оцінка ходи

Шкіра
- Candida, попрілості, лишай, шкірні плями, псоріаз, чорний акантоз
- Дефіцит харчування (блідість кон'юнктиви, почервоніння долонної складки, атрофічний глосит, нейропатія)
- Стрії на животі (фіолетові стрії більше 1 см)

Нижні кінцівки
- Лімфедема (безболісна, точкова набряклість, як правило рук/ніг)
- Ліпедема (часто болісне відкладення жиру, набряк без ямок, як правило на руках і ногах із збереженням кистей і ніг)
- Венозна недостатність, виразки, стаз, тромбофлебіт

Rueda-Clausen CF, Poddar M, Lear SA, Poirier P, Sharma AM. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Assessment of People Living with Obesity. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment. Accessed 06.10.2022.

Лабораторні та діагностичні тести, які слід враховувати при оцінці пацієнтів з ожирінням

Розглядати проведення у більшості пацієнтів
- HbA1c
- Електроліти, ниркові функціональні тести (креатинін, eGFR)
- Загальний холестерин, холестерин-ЛПВЩ, холестерин-ЛПНЩ, тригліцериди
- Аланінамінотрансфераза (АЛТ)
- Віковий скринінг на рак

Розглядати лише за наявності клінічних показань
- Розгорнутий (загальний) аналіз крові
- Тиреотропний гормон/дослідження функції щитоподібної залози
- Сечова кислота
- Оцінка запасів заліза (TIBC, % насичення, феритин та залізо у сироватці)
- Рівень вітамінів B12 і D
- Аналіз сечі
- Сеча на мікропротеїнурію

Жінки з ожирінням і симптомами синдрому полікістозних яєчників
Рівні ЛГ, ФСГ, загального тестостерону, ДГЕАС, пролактину та 17 гідроксипрогестерону

Rueda-Clausen CF, Poddar M, Lear SA, Poirier P, Sharma AM. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Assessment of People Living with Obesity. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment. Accessed 06.10.2022. Obesity. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment. Accessed 06.10.2022.

5As в управлінні ожирінням

1 (ASK) ЗАПИТАЙТЕ ДОЗВІЛ

Вага – делікатне питання.
Попросіть дозволу обговорити масу тіла.
Чи відчуває людина, що вага погіршує її медичне, функціональне чи психосоціальне здоров'я?

2 (ASSESS) ОЦІНІТЬ АНАМНЕЗ

- **Класифікація ожиріння** (ІМТ та окружність талії)
- Ускладнення, пов'язані з ожирінням, і «основні причини» збільшення ваги (система 4М-механічні, метаболічні, психічні та соціальні)
- Тяжкість захворювання (Едмонтонська система визначення стадії ожиріння)

3 (ADVISE) ПОРАДЬТЕ ПОЧАТИ ЛІКУВАННЯ

Обговорити
- ризики ожиріння
- переваги лікування ожиріння для здоров'я

4 (AGREE) УЗГОДЖУЙТЕ ЦІЛІ

Узгодження реалістичних очікувань, стійких поведінкових цілей і показників здоров'я.
- Узгоджуйте індивідуальний та практичний план дій, який відповідає потребам.
- Через хронічний перебіг хвороби **лікування має бути довгостроковим та включати індивідуальний план** дій для кожного окремого пацієнта

5 (ASSIST) ДОПОМОЖІТЬ з драйверами та бар'єрами

- Допомога у виявленні та усуненні драйверів та бар'єрів.
- Вдосконалення навчання та інформування, забезпечення ресурсами.
- **Створення міждисциплінарних команд, організація регулярного, своєчасного спостереження.**

ІМТ – індекс маси тіла
Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020 August 4;192:E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707.

Втрата жирової тканини внутрішньочеревної та внутрішньопечінкової локалізації може пояснювати зниження кардіометаболічного ризику

Загальна втрата маси тіла	5 %	11 %	16 %
Зменшення загальної маси жирової тканини	10 %	18 %	27 %
Зменшення інтраабдомінальної жирової тканини	9 %	23 %	30 %
Зниження вмісту внутрішньопечінкових тригліцеридів	13 %	52 %	65 %

Пацієнти з ожирінням та інсулінорезистентністю, які досягли різного ступеня втрати ваги

Ryan DH. Energy Balance and Weight Loss for Diabetes Remission. Diabetes Spectr. 2020 May;33(2):117-124. doi: 10.2337/ds20-0005;
Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al.. Cell Metab 2016;23:591–601.

Вплив помірної та подальшої прогресивної втрати ваги на метаболічну функцію та біологію жирової тканини у людей з ожирінням

Позитивний вплив на фактори ризику/медіатори	5 % зниження ваги	10% зниження ваги	15% зниження ваги
Глюкоза, інсулін, тригліцериди і аланінтрансамінази	+	++	+++
ЛПНЩ та ЛПВЩ, холестерин, адипонектин, вільні жирні кислоти		+	++
С-реактивний білок			+
Чутливість жирової тканини до інсуліну	+++	+++	+++
Чутливість печінки до інсуліну	+++	+++	+++
Чутливість м'язів до інсуліну	+	++	+++
Функція β-клітин	+	++	+++
Посилення регуляції генів, залучених до обміну холестерину, і зниження регуляції генів, залучених до синтезу ліпідів, ремоделювання позаклітинного матриксу та оксидативний стрес		+	++

+, ++, +++ вказують на все більший ефект
Ryan DH. Energy Balance and Weight Loss for Diabetes Remission. Diabetes Spectr. 2020 May;33(2):117-124. doi: 10.2337/ds20-0005; Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al.. Cell Metab 2016;23:591–601.

Вплив ліраглутиду на вісцеральний та ектопічний жир у дорослих з надмірною вагою/ожирінням та високим серцево-судинним ризиком

Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial

Ian J Neeland, Steven P Marso, Colby R Ayers, Bienka Lewis, Robert Oslica, Wynona Francis, Susan Rodder, Ambarish Pandey, Parag H Joshi

- Рандомізоване подвійное сліпе плацебо-контрольоване дослідження у Південно-західному медичному центрі Техаського університету
- Дорослі пацієнти з надмірною вагою або ожирінням та високим ризиком ССЗ
- Дотримання низькокалорійної дієти та рекомендованого рівня фізичної активності + п/ш ліраглутид 3,0 мг 1 раз на добу (n=73) або плацебо (n=55)
- Збір медичного анамнезу, антропометрія, оцінка жирових відкладень за допомогою МРТ, аналіз біомаркерів у плазмі крові, оцінка прихильності пацієнтів до лікування та небажані явища

Rueda-Clausen CF, Poddar M, Lear SA, Poirier P, Sharma AM. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Assessment of People Living with Obesity. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment. Accessed 06.10.2022. Obesity. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/assessment. Accessed 06.10.2022.

SCALE Obesity and Prediabetes: 56 тижнів

Застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг підшкірно 1 раз на добу протягом року призводило до зменшення окружності талії в середньому на 8,2 см*

Зниження маси тіла відбувається ЗАВДЯКИ ПЕРЕВАЖНІЙ ВТРАТІ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРУ порівняно з підшкірним

*на 56-му тижні, зменшення окружності талії при застосуванні плацебо на -3,9 см у пацієнтів (розрахована різниця в лікуванні: -4,2 [95 % ДІ -4,7; -3,7], p<0,001)

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22;
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА* (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21

Раннє лікування ожиріння зменшує ризик розвитку ускладнень

Ускладнення	Коефіцієнт ризику vs ІМТ 18,5–24,9 **Ожиріння I: ІМТ 30–34,9**	Коефіцієнт ризику vs ІМТ 18,5–24,9 **Надмірна вага: ІМТ 25–29,9**
Цукровий діабет 2 типу	5,2	2,4
Обструктивне апное уві сні	5,1	2,2
Остеоартрит	1,7	1,4
Серцева недостатність	1,6	1,1
Артеріальна гіпертензія	2,0	1,4
Дисліпідемія	1,8	1,4

Пацієнт за відсутності наявних ускладнень, який знижує вагу та переходить **від ожиріння I** класу **до надмірної ваги, знизить ризик розвитку цукрового діабету 2 типу** або апное уві сні **більш ніж на 50 %**

Haase CL et al. Obes Sci Pract 2020;24:137–47.

Фармакотерапія ожиріння

Рекомендації

1. **Фармакотерапію (ліраглутид 3,0 мг,** комбінація налтрексон/бупропіон, орлістат) **для зниження маси тіла** можна використовувати **в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² за наявності ускладнень, пов'язаних з ожирінням**, у поєднанні з лікувальною дієтою, фізичною активністю та психологічними втручаннями [рівень 2а, ступінь В].
2. Фармакотерапію можна застосовувати **для підтримки результату втрати маси тіла**, якої вдалося досягти завдяки здоровому способу життя, а також **для запобігання відновленню набору маси тіла** (ліраглутид 3,0 мг або орлістат) [рівень 2а, ступінь В].
3. В осіб, які живуть з **ЦД 2-го типу та ІМТ ≥ 27 кг/м², фармакотерапію** можна застосовувати у поєднанні зі здоровим способом життя **для зниження маси тіла та покращення глікемічного контролю (ліраглутид 3,0 мг [рівень 1а, ступінь А]**, комбінація налтрексон/бупропіон [рівень 2а, ступінь В], орлістат) [рівень 2а, ступінь В].
4. Ми **рекомендуємо фармакотерапію** у поєднанні зі здоровим способом життя для осіб, що живуть з **преддіабетом та надлишковою масою тіла/ожирінням (ІМТ > 27 кг/м²)** щоб **загальмувати або попередити розвиток ЦД 2-го типу: ліраглутид 3,0 мг** [рівень 2а, ступінь В], орлістат [рівень 2а, ступінь В].
5. Ми **не рекомендуємо застосовувати рецептурні або безрецептурні препарати**, крім тих, що ухвалені для лікування ожиріння [рівень 4, ступінь D, консенсус].
6. Для осіб, які живуть з надлишковою масою тіла або ожирінням та потребують фармакотерапії **для лікування інших станів**, ми радимо **обирати лікарські засоби, що не сприяють набору маси тіла** [рівень 4, ступінь D, консенсус].

Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy in Obesity Management. Available from: https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy. Доступ 28.08.2021

№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Цифрова грамотність для лікарів

Мороз В.

2006 **2016**

Чому інтернет кардинально змінився?

«Наше життя практично перенеслося у кіберпростір, де всі між собою пов'язані, але ніхто ні за що не відповідає.»

Томас Фрідман, колумніст
The New York Times

Дизайн соцмереж:

- залишайся довше!
- дій швидше!
- взаємодій більше!

Соцмережі – швидкі медіа

Книжки, газети – повільні медіа

ДЕЗІНФОРМАЦІЯ
Інституційний, науковий вимір

ПОСТПРАВДА
Публіцистичний, художній вимір

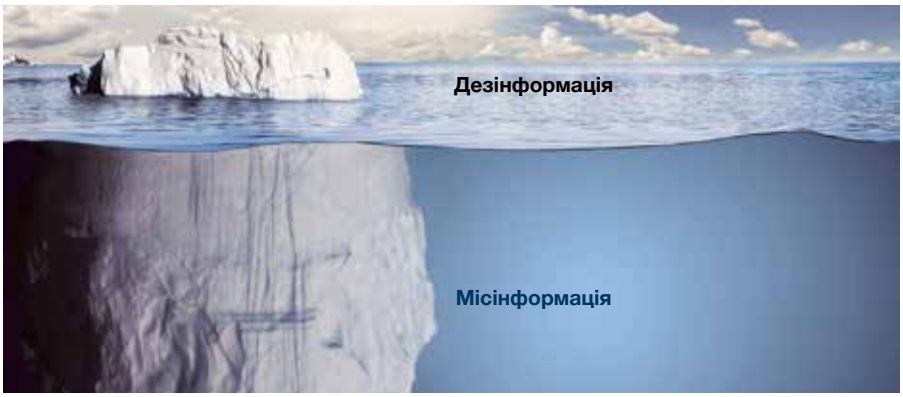
ФЕЙКОВІ НОВИНИ
Медійний, популістський вимір

інформаційна безпека
цифрова безпека
кібербезпека

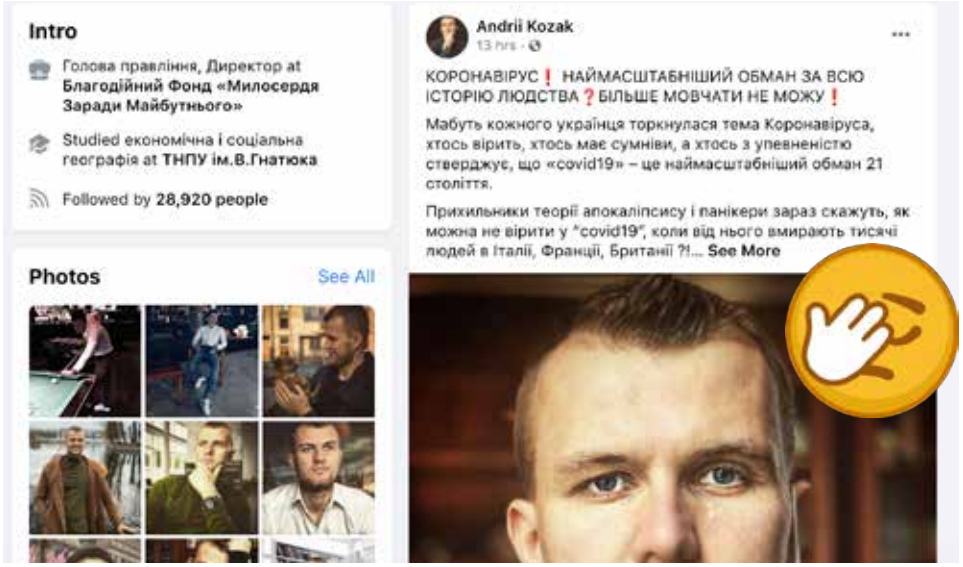
Misinformation
Disinformation
Malinformation

→ **Information disorder**

Council of Europe's Information Disorder Report of November 2017



№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022



Як працюють маніпуляції

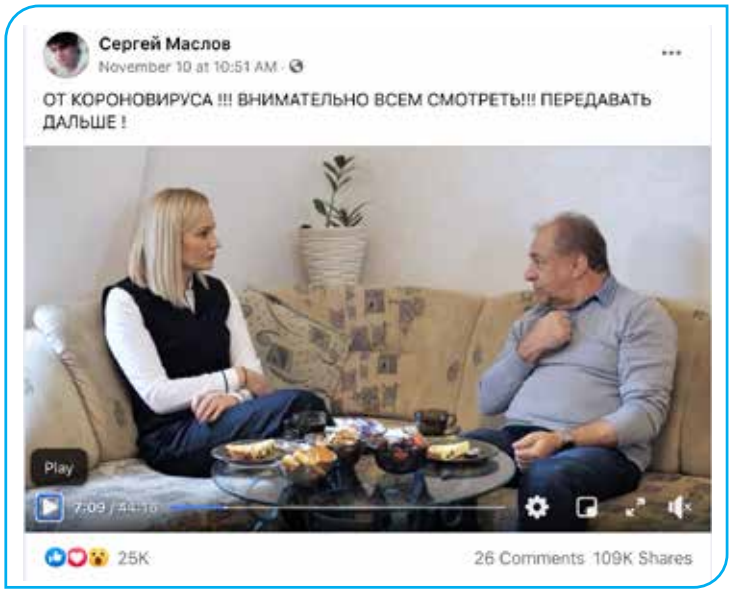
Весна 2020. Пост Анатолія Амеліна з Українського інституту майбутнього "зарядив" прихильників теорії змови.

36 "аргументів" аби довести, що з коронавірусом "щось не так"

Що не так з цим постом?
bit.ly/covid19ua5

Що не так з цим постом?
bit.ly/covid19ua5

– претензія на проведену "аналітику";
– просування "теорії змови";
– бомбардування "доказами";
– прийом апеляції до цифр та експертів;
– меседж "робіть висновки самостійно";
– фреймінг – подача в потрібному руслі;
– підміна фактів;
– вирвані з контексту тези;
– напівправда, відверта брехня;
– чи буде хто перевіряти такий масив?

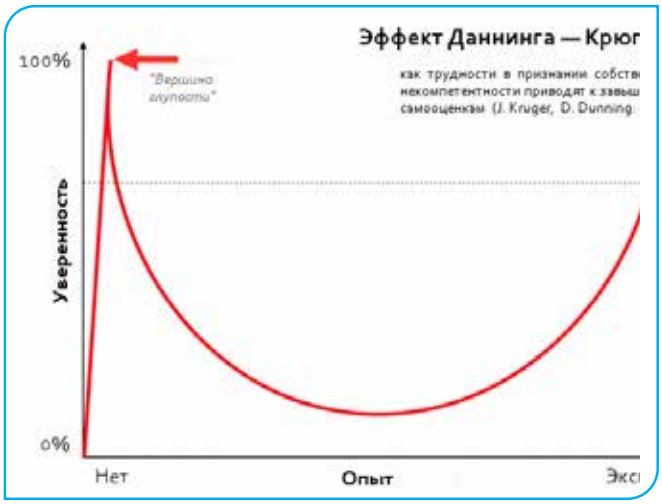


Як я можу перевірити сумнівну інформацію?

- Чи апелює контент до емоцій?
- Чи є заклик до дії?
- Що я знаю про джерело?
- Чи можу я довіряти джерелу?
- Чи можу я перевірити самостійно інформацію?
- Чи можу я отримати підтвердження з офіційних джерел?

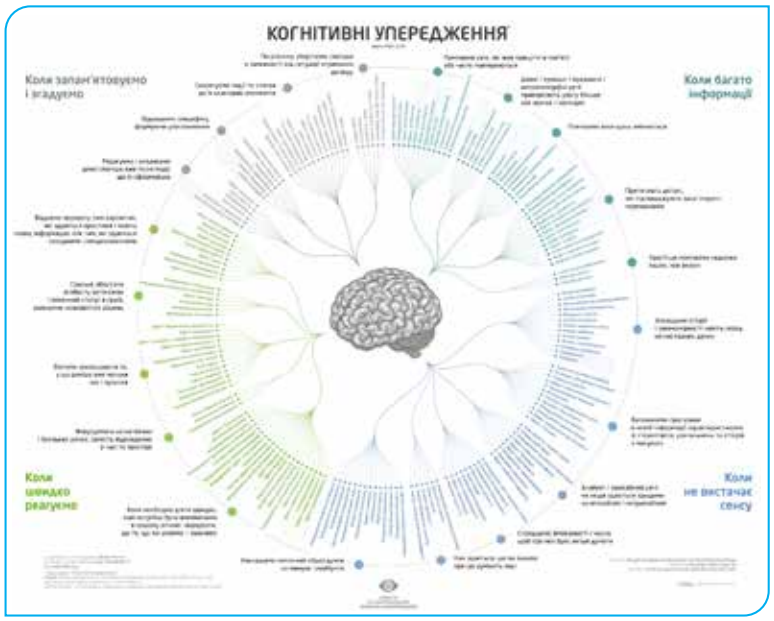
Чому люди поширюють маніпуляції?

- А що зробив уряд аби протидіяти пандемії?
- Я не довіряю уряду, а політики – всі однакові;
- Від нас приховують правду!
- Це – альтернативна думка!
- У мене є право поширювати те, що я хочу;
- Це ж соцмережі, це не настільки серйозно.



Когнітивні упередження

- Ефект ілюзії правди (повторювання);
- Підтверджувальне упередження (підтвердження власних переконань);
- Упередження корисливості (перемоги значать більше);
- Ефект обмеження рамками (вузький підхід для оцінки);
- Упередження погляду у минуле (я ж так і знав!)



Ви пакуєте валізи аби здійснити подорож літаком.

- **Який етап вашої подорожі від дверей вашої квартири до готелю в іншій країні є найбільш небезпечним?**
- **Які представники фауни спричиняють найбільше смертей серед людей?**

1. Акули
2. Собаки
3. Бджоли
4. Вовки

- **Яким є середній світовий показник смертей від Covid19 у співвідношенні на 1 мільйон хворих?**

1. 0,5 %
2. 1 %
3. 3 %
4. 5 %

https://www.worldometers.info/coronavirus/

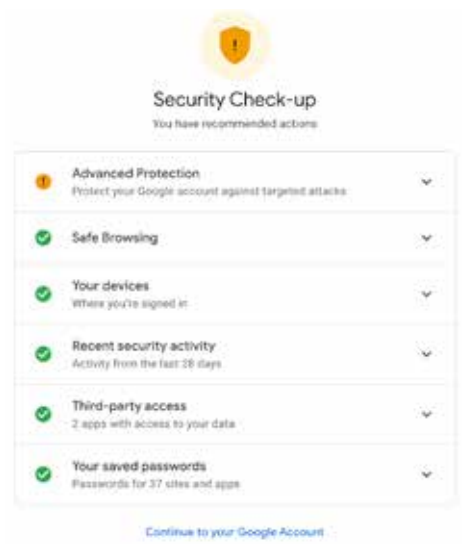
Базові правила безпеки

Налаштування 2-факторної аутентифікації, вимоги до паролів

Пройдіть тест з цифрової безпеки

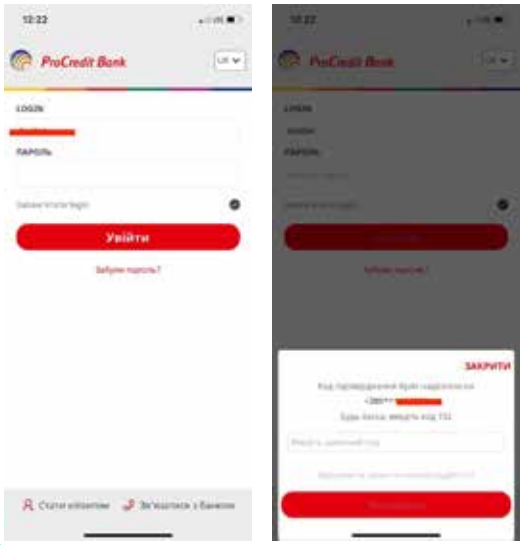
SCAN ME

або через лінк: bit.ly/testOct9



https://myaccount.google.com/security-checkup

https://www.facebook.com/privacy/checkup/
https://www.facebook.com/settings?tab=security



Сервіси для двофакторної авторизації

Twilio Authy

DUO

Google Authenticator

Чому Authy?
https://authy.com/blog/authy-vs-google-authenticator/

Надійні паролі та зберігання

Унікальний: ідеально – окремі паролі

Довгий: від 12 символів

Непоширений: qwerty123

Без персональної інформації: 1994

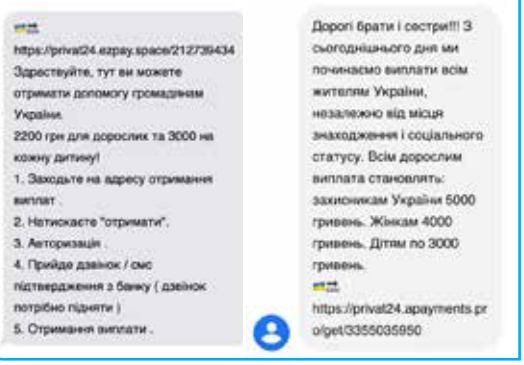
Надійно збережений(!) – в голові?

KeePass

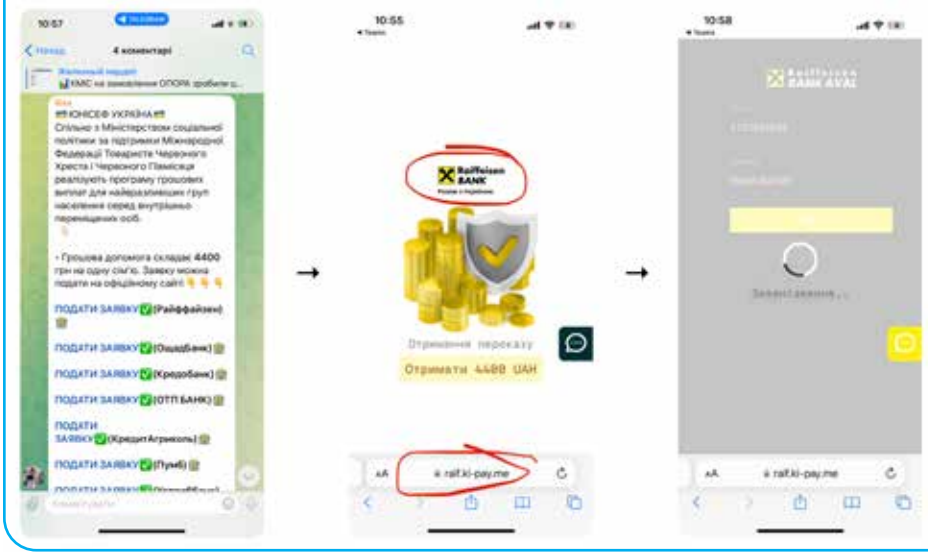
bitwarden

www.dashlane.com/features/password-generator

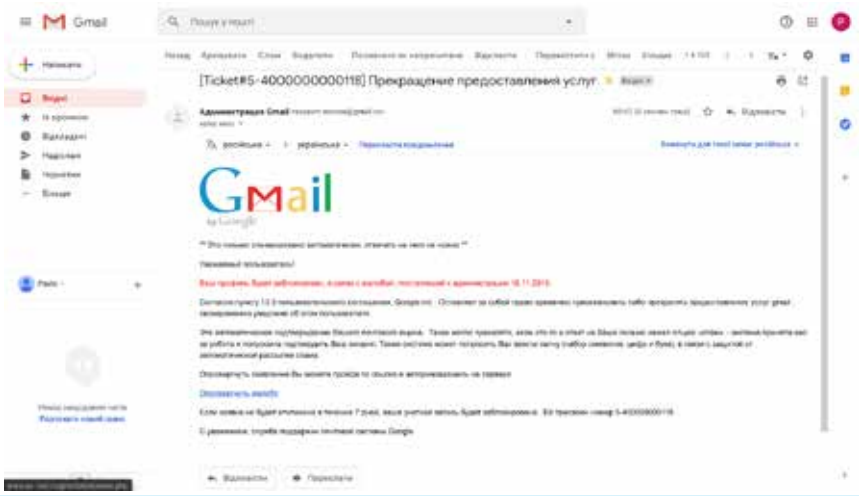
Фішинг



Фішинг



Фішинг



Ознаки фішингових листів

«Важливість» змісту:

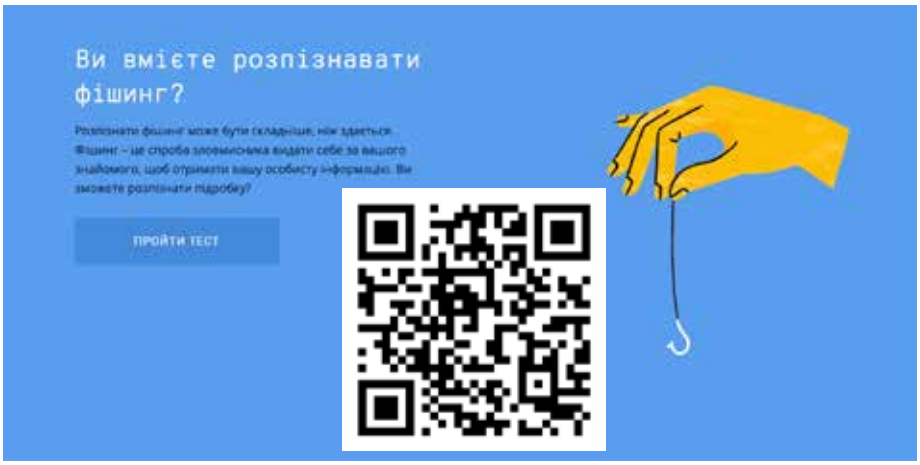
1. Для вашої безпеки та приватності!
2. Терміново!
3. Призупинення роботи акаунту;
4. Ми заволоділи вашими даними;
5. Ви виграли/отримали гроші

Заклик до термінової дії:

1. У вас є лише 24 години!
2. Підтвердіть пароль або акаунт
3. Терміново надішліть документ

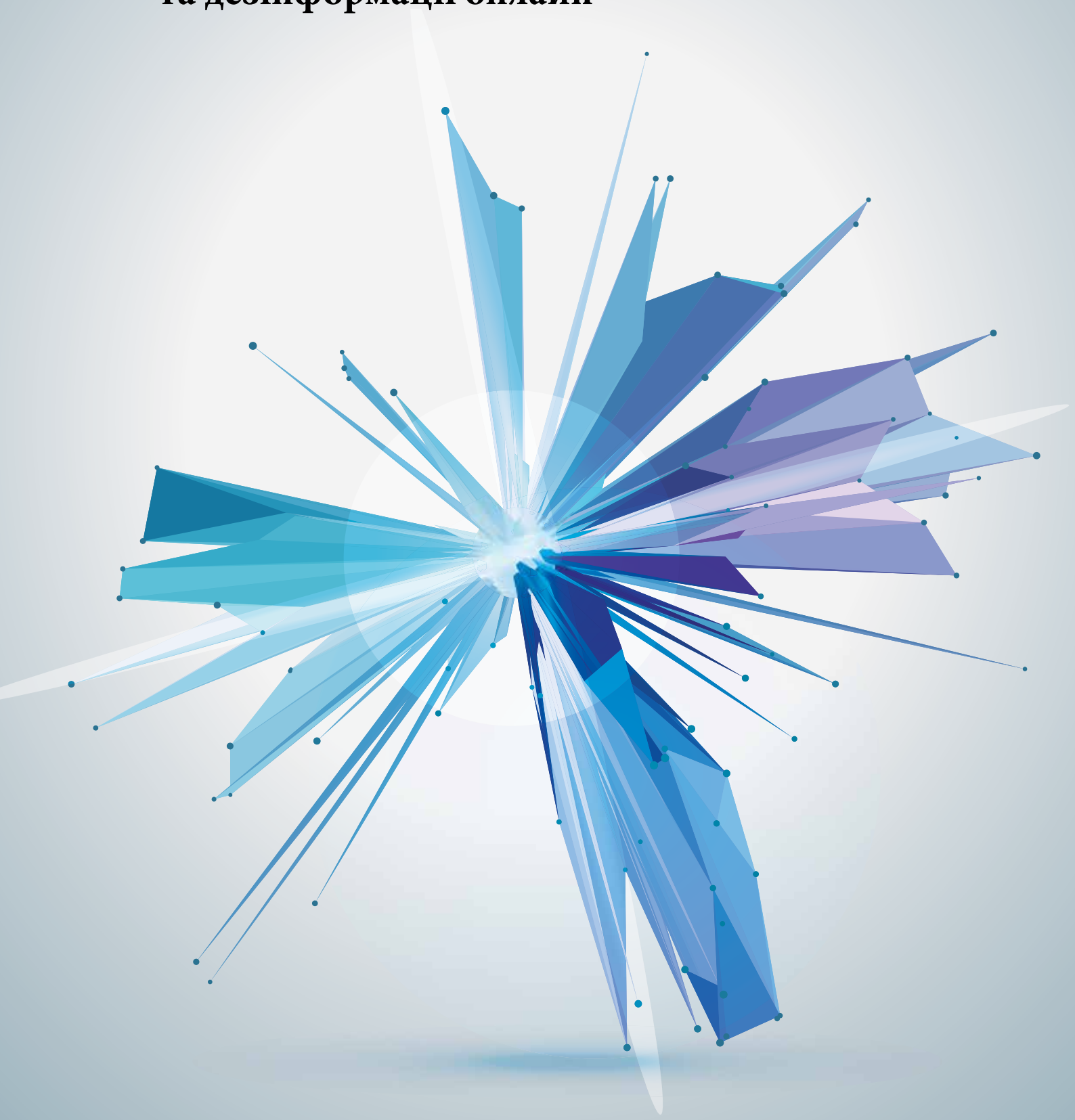
Дивна адреса відправника: noreply.ssuport@gmail.com→
noreply@accounts.google.com
notice@ppal.com → service@intl.paypal.com

Практичне завдання для лікарів:



https://phishingquiz.withgoogle.com/?hl=uk

Як розуміти сучасні цифрові технології аби не потрапляти в пастки кіберзлочинців та дезінформації онлайн



№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Цифровий світ з усіма його гаджетами, сайтами і корисними сервісами став занадто містким та всеохопним аби принципово його ігнорувати. У цифровому світі закладені значні можливості як для кожного користувача, так і для інституцій. Реформування сфери охорони здоров'я в Україні передбачає значний акцент не використанні все більшої кількості цифрових інструментів в щоденній роботі як медичних інституцій, так і лікарів.

Щодня пацієнти намагаються комунікувати з лікарями через месенджери, надсилаючи останнім свої питання, результати аналізів, інші медичні дані. Й хоча такі консультації онлайн переважно не є інституціоналізованими, пацієнти керуються передусім логікою зручності, доступності та економією часу, натискаючи кнопку «надіслати »в месенджері повідомлення лікарю.

Водночас використання цифрових технологій у сфері охорони здоров'я набувають все більш виразних форм через впровадження телемедицини, електронних рецептів, функціонування МІСів чи наявністю у відкритому доступі дашбордів від НСЗУ. На дашбордах зібрані масиви даних про надання медичних послуг на рівні лікарень та відповідні виплати за контрактами з НСЗУ. Доступ до усіх цих переваг цифрового простору вимагає щонайменше початкового розуміння цифрових технологій аби ефективно користуватися ними.

Разом з тим, більшість дорослих засвоювали цифрові технології інтуїтивно, без будь-яких навчальних курсів чи практик, паралельно до розвитку самих технологій. При цьому, цифрові технології розвивають стрімко — до початку пандемії українські лікарі та їхні пацієнти, ймовірно, майже не користувалися сервісами онлайн-конференцій чи колективної роботи, як-то Zoom, Webex, Google Meet, Microsoft Teams.

Хоча більшість цифрових інструментів створені так, аби бути інтуїтивно зрозумілими для більшості користувачів, у багатьох можуть виникати певні складнощі у використанні цих інструментів.

Одна з причин складнощів користування цифровими технологіями полягає в додаткових протоколах безпеки, що створює незручності для користувачів. Ці протоколи безпеки ініціюють технологічні компанії, розробники інструментів, аби краще захистити користувачів від несанкціонованого доступу до їхніх персональних даних, як-то пароль, фінансова інформація.

Нині ваш пароль до акаунту в пошті чи соцмережі має бути складним — до нього є ряд вимог, аби кіберзлочинці не могли його підібрати: великі літери, спеціальні символи, й не менше ніж 8 символів. Також пароль має бути унікальним, яким ви раніше не користувалися. Оскільки користувачі мають багато акаунтів, й кожен вимагає пароль (якщо немає авторизації через вашу пошту чи соцмережі) — це нерідко ускладнює життя. В результаті, користувачі створюють ті паролі, які їм легко запам'ятати — а це паролі, що містять особисту інформацію — місце проживання, рік чи дата народження — всю цю інформацію потенційно можна дізнатися з відкритих джерел, й використати під час підбору пароля.

У таких ситуаціях краще використовувати так звані менеджери паролів — спеціальні додатки (програми), які встановлюються на телефон і які автоматично генерують складні паролі для ваших акаунтів. Ці складні паролі вам непотрібно пам'ятати — достатньо тримати в голові єдиний пароль від вашої програми менеджера паролів. Які з програм використовувати: BitWarden https://bitwarden.com/або ж KeePass https://keepass.info/.

Додатки менеджера паролів для смартфона:
BitWarden
KeePass

Доступ до ваших акаунтів у соцмережах — це мрія кіберзлочинців. Адже тоді вони здатні викрасти вашу цифрову ідентичність і видаватимуть себе за вас, звертаючися до ваших друзів від вашого імені з проханнями перерахувати гроші. Тому для ваших акаунтів потрібен також й додатковий захист, окрім сильного пароля. Йдеться про налаштування двофакторної авторизації. Згадайте досвід користування Приват24 чи додатком іншого банку — недостатньо ввести тільки свій пароль до акаунту, система вимагає також й додаткової перевірки — через надіслання

Мороз Віталій
консультант з цифрових технологій, *eQualitie*
https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-6-02

вам на смартфон унікального коду у вигляді sms або ж через автоматичний дзвінок з банку. У такий спосіб банк переконується, що саме ви намагаєтеся зайти у ваш банківський акаунт — адже ви завжди перебуваєте зі смартфоном у ваших руках.

Водночас двофакторна авторизація здійснюється різними способами, й підтвердження вашої ідентичності через sms не є ідеальним. Адже sms може не прийти впродовж 3 хвилин, коли діє надісланий код, особливо, якщо ви перебуваєте закордоном. Кіберзлочинці також потенційно можуть перехопити sms, яку надсилає ваш мобільний оператор — адже мобільний зв'язок є старою технологією, що є вразливою до перехоплення — хоча це й потребує доволі складних дій з боку кіберзлочинців. Як тоді вберегтися? Хороший спосіб — завантажити собі на смартфон спеціальну програму (додаток) для двофакторної авторизації — ви зможете підтверджувати вхід у ваш акаунт через код, який генерується додатком. Найпростіші — Google Authintificator, Duo Mobile, або ж найбільш досконала — Authy.

Додатки для двофакторної авторизації для смартфона:

Google Authintificator
Duo Mobile
Authy

Найважливіше — не втратьте доступ до вашого смартфона, з якого ви керуєте своїми додатками. Якщо у вас iPhone — активуйте функцію Find my phone (знайти мій телефон), і якщо у вас раптом вкрадуть ваш смартфон, його можна буде відстежити в режимі реального часу з іншого пристрою.

Передбачте також, аби на вашому смартфоні був код для блокування екрана — аби ніхто не зайшов у меню вашого смартфона без вашого відома. Найкраще, якщо таким код є цифровим (6 цифр), й додатково — біометричне розпізнавання вашого обличчя чи відбиток вашого пальця — адже це є унікальні ідентифікатори, які не можна підробити. Найгірше, коли ви користуєтеся кодом для розблокування екрана у вигляді лінії, яку необхідно провести на екрані. Раніше такий спосіб блокування/розблокування екрана був поширеним серед виробників смартфонів, зараз він трапляється все рідше — адже такий код легко підглянути й запам'ятати. Зовнішня уразливість вашого смартфона зменшується з допомогою налаштування двофакторної авторизації, створення складних паролей чи підключення до менеджера паролів. Разом з тим, на користувачів можуть чекати небезпеки, коли вони вже перебувають у своїх акаунтах.

Фішингові атаки або ж фішинг (гра слів англійською — ловити на вудочку) — це завуальовані атаки на користувачів з ціллю заволодіти доступом до акаунту через викрадення паролів. Фішинг — найбільш типовою атакою в цифровому просторі. Ви могли часто чути: «не туди клікнув/клікнула й мій акаунт зламали». Зловмисники використовують методи соціальної інженерії, аби користувачів повівся на цю атаку й самостійно віддав доступ до своїх акаунтів чи даних своєї банківської карти.

Фішери (ті, хто атакують) нерідко видають себе за службу підтримки банка, соцмережі чи поштового сервісу, намагаються вас залякати, й аби ви натиснули на сторонній лінк, через який вони викрадуть доступ до ваших чутливих даних (пароль чи CVV код банківської картки). Нерідко вони напряму просять вас віддати їм усі ваші реквізити, за допомогою яких вони викрадуть усі кошти, які є на вашому рахунку. Чому ж ці атаки є успішними й довірливі користувачі ведуться на них?

Кілька причин:

Довіра до «своїх» — фішингове повідомлення нібито приходить від друзів чи родичів, в якому користувачу пропонують натиснути на лінк й щось подивитися;

Жадібність і бажання «заробити» — адже в повідомленні шахраї обіцяють користувачу неіснуючі виплати чи цінний приз, а насправді — викрадення ваших даних;

Неуважність — в листі ви бачите лого знайомого вам банку чи сервісу й вам здається, що лист є офіційною інформацією;

Емоційний фон — у фішингових повідомленнях лунають заклики до терміновості: зробити дію вже зараз, впродовж кількох годин, а то нібито ваш акаунт/рахунок буде закритий.

DoNc
№6 (XI) | ЛИСТОПАД ГРУДЕНЬ | 2022

Що робити?

Передусім, не клікати на будь-які посилання!

Уважно дивитися на відправника — надісланий лист буде з несправжньої адреси, що є підробною;

Якщо в листі чи особистому повідомленні ви бачите посилання, на які пропонують натиснути — краще видалити відразу;

Якщо є емоційний заклик в заголовку листа (Терміново! Тільки 2 години! Увага!);

Якщо вам обіцяють «золоті гори», навіть якщо це виплата на кілька тисяч грн. нібито від Президента України, Кабміну, UNICEF чи ООН.

Під час війни кіберзлочинці б'ють по нашій вразливості в бажанні допомогти — військовим, біженцям чи знайомим. На початку повномасштабного вторгнення одна відома лікарка взялася збирати кошти для військових. Неуважність до повідомлень в одній з соцмережі призвела до того, що лікарка натиснула на сторонній лінк й втратила доступ до свого акаунту. В результаті шахраї від її імені надсилали повідомлення до її друзів з закликом надсилати платежі на сторонню картку. Деякі користувачі велися на це з огляду на авторитет лікарки. Бажання допомогти в цифровому світі повинно співвідноситися з ключовим принципом, про який знає кожен лікар — «не нашкодити».

Однак користувачі не можуть знати все, не здатні слідкувати за всіма новинами про технології захисту. Саме тому варто звертатися на спеціалізовані ресурси, як-то гаряча лінія з цифрової безпеки Nadiyno — https://nadiyno.org/. Фахівці проконсультують користувачів на тематику будь-яких інцидентів в цифровому світі, або ж коли ви просто не можете розібратися як налаштувати якийсь сервіс у вашому смартфоні.

У цифровому просторі більше немає монополії на публікацію інформації. Якщо в епоху до інтернету, монополією на поширення новин володіли телебачення/радіо/преса, що несли відповідальність за інформацію, то сьогодні публікувати інформацію в мережі може практично кожен. Як редакції, які демонструють високі стандарти перевірки інформації, так й ті, хто в гонитві за популярністю готовий писати «жовті заголовки» чи публікувати сенсаційне, беззмістовне чи навіть неправдиве. Будь-який користувач сьогодні може створити блог, завести акаунт в соцмережах й публікувати усе, що йому/їй видається за потрібне.

В сучасну епоху інформація є зброєю, й вона здатна заподіювати шкоду як суспільству, так й індивіду. Йдеться про поширення недостовірної чи неперевіреної інформації передусім в соцмережах. Поширення неправдивої інформації може мати вигляд й спланованих дезінформаційних кампаній. Такі кампанії від країни-агресора мають на меті змусити користувачів сумніватися в українському уряді, боєздатності ЗСУ. Також поширювачі дезінформації ставлять за ціль зростання напруги та конфліктності всередині суспільства за ознаками мови, релігії, етнічної приналежності й т. д.

Не вся неправдива інформація є шкідливою. Дослідники розрізняють такі категорії як дезінформація, місінформація та молінформація.

Дезінформація — свідомо поширювана неправдива інформація чи відомості, що мають на меті завдати шкоду суспільству чи окремих суспільним групам;

Місінформація — неправдива інформація, що поширюється свідомо чи несвідомо, але яка не несе суспільної шкоди;

Молінфорімація — правдива інформація про людину чи інституцію, що подається в невигідному світлі й створює однобічне уявлення — наприклад, хтось бере факт з біографії лікаря про невдалу операцію й публічно інформує тільки про це, не зазначаючи про всі досягнення та роки успішної кар'єри лікаря.

Чому люди ведуться на неправдиву інформацію? Відповіді нерідко лежать на поверхні — адже цю інформацію їй переказала людина, до якої є довіра, або ж користувач не має навичок перевіряти інформацію самостійно (відшукати, що пишуть про це великі медіа чи офіційні джерела), або ж людині просто ліньки щось перевіряти.

Крім того, недостовірна інформація здатна бути більш привабливою. У 2018 році журнал Science опублікував дослідження щодо поширення правдивої та неправдивої інформації. Вчені виявили, що недостовірна інформація поширюється набагато швидше, аніж спростування неправди й публікація правдивих відомостей.

Важливу роль в поширенні недостовірної інформації є когнітивні упередження людини, що формуються з розвитком кожної людини та здатні глибоко укорінюватися у свідомість. Когнітивні упередження — це так звані помилки сприйняття на основі опрацювання інформації.

Якщо у пацієнта був негативний досвід з лікарями, пацієнт може бути схильним недовіряти усім лікарям. Якщо людина є прихильником теорії змови, мовляв «за нас усе вирішили», чи «від нас нічого не залежить», вона буде ретранслювати ці уявлення на усе довкола, включно з тим, що #covid19 — це винахід фармкомпаній чи щось подібне.

Чи є вихід у протидії когнітивним упередженням та поширенні дезінформації? Ймовірно, найпростішою відповіддю є критичне мислення — сумнівайтесь й перевіряйте інформацію самостійно чи з допомогою надійних джерел (поважні медіа, науковці, офіційні сайти уряду чи інституцій). Також критично ставтесь до анонімних джерел інформації, якщо Телеграм-канали чи групи у Вайбер — чи знаю я, хто стоїть за поширенням цієї інформації, чи можу я довіряти цьому джерелу?

Література

1. SOROUSH VOSOUGHI, DEB ROY, SINAN ARAL. The spread of true and false news online. SCIENCE. — 2018. — 359 (6380). —1146-1151.DOI: 10.1126/science.aap9559

Як розуміти сучасні цифрові технології аби не потрапляти в пастки кіберзлочинців та дезінформації онлайн

Мороз В.

Резюме

Цифровий світ з усіма його гаджетами, сайтами і корисними сервісами став занадто ємким та всеохопним аби принципово його ігнорувати. У цифровому світі закладені значні можливості як для кожного користувача, так і для інституцій. Реформування сфери охорони здоров'я в Україні передбачає значний акцент не використанні все більшої кількості цифрових інструментів в щоденній роботі як медичних інституцій, так і лікарів. Щодня пацієнти намагаються комунікувати з лікарями через меседжери, надсилаючи останнім свої питання, для лікарів та медичного персоналу результати аналізів, інші медичні дані. Й хоча такі консультації онлайн переважно не є інституціоналізованими, пацієнти керуються передусім логікою зручності, доступності та економією часу, натискаючи кнопку «надіслати» в месенджері повідомлення лікарю.

Водночас використання цифрових технологій в сфері охорони здоров'я набувають все більш виразних форм через впровадження телемедицини, електронних рецептів, функціонування МІСів чи наявністю у відкритому доступі дашбордів від НСЗУ. На дешбордах зібрані масиви даних про надання медичних послуг на рівні лікарень та відповідні виплати за контрактами з НСЗУ. Доступ до усіх цих переваг цифрового простору вимагає щонайменше початкового розуміння цифрових технологій аби ефективно користуватися ними. У статті надаються принципи цифрової грамотності для медичного персоналу, зокрема лікарів та показано, як розуміти сучасні цифрові технології аби не потрапляти в пастки кіберзлочинців та дезінформації онлайн.

Ключові слова: цифрова грамотність, медичний персонал, кіберзлочинці, дезінформація онлайн

How to understand modern digital technologies so as not to fall into the traps of cybercriminals and misinformation online

Moroz V.

Abstract

The digital world with all its gadgets, sites and useful services has become too comprehensive and comprehensive to fundamentally ignore it. The digital world offers significant opportunities for both individual users and institutions. Reforming the health care sector in Ukraine involves a significant emphasis on not using an increasing number of digital tools in the daily work of both medical institutions and doctors. Every day patients try to communicate with doctors through messengers, sending the latter their questions, test results, and other medical data. And although such online consultations are mostly not institutionalized, patients are primarily guided by the logic of convenience, accessibility and time saving, pressing the «send» button in the messenger to send a message to the doctor.

At the same time, the use of digital technologies in health care is gaining more and more expressive forms due to the introduction of telemedicine, electronic prescriptions, or the availability of publicly available dashboards from the National Health Service. The dashboards contain arrays of data on the provision of medical services at the level of hospitals and the corresponding payments under contracts with the National Health Service. Access to all these benefits of the digital space requires at least a basic understanding of digital technologies to use them effectively. The article explains principals of digital literacy with emphasize on health care providers and explains how to understand modern digital technologies and not to fall into the traps of cybercriminals and misinformation online.

Key words: digital literacy, health care providers, cybercriminals, misinformation online.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНА МЕДИЦИНА — ПІДСУМКИ РОКУ

Двадцять четверте лютого 2022 р. незворотньо змінило життя кожного українця, так само як змінило нашу країну. Ще ніколи Україна не була такою згуртованою, єдиною та стійкою. В той час як наші захисники роблять все можливе для захисту українського народу від ворожого вторгнення, напевно найбільш корисне, чим можуть прислужитися країні звичайні громадяни — це перш за все волонтерство, а по друге — невпинно та самовіддано робити далі свою справу, працювати, незважаючи ні на що для забезпечення економіки, стабільності та процвітання нашої держави. Завжди приємно чути, що незважаючи на ситуацію, люди не зупиняються: під час війни було розпочато ряд нових проектів, змін та нововведень в різних галузях науки, виробництва та послуг, що направлені на покращення життя українців.

Клініка для дорослих Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, окрім волонтерської діяльності та допомоги українським захисникам, в умовах війни продовжує покращувати рівень медичної допомоги громадянам нашої держави. Так, за період війни в Центрі вперше в Україні було засновано та розпочато програму кардіометаболічної медицини, наукову сторону якої забезпечує Відділ кардіоваскулярної діабетології (під керівництвом чл.-кор. НАМН України, професора Бориса Микитовича Маньковського), а клінічну допомогу хворим — Відділення кардіометаболічних захворювань (завідувач відділення — к. мед. н., Заслужений лікар України Євген Юрійович Марушко).

В чому унікальність даного підходу? Існують захворювання, поєднання яких відповідальне за рівень смертності та непрацездатності набагато більший ніж сума таких самих показників кожного з них поодинці. Одним із таких поєднань є порушення вуглеводного обміну та серцево-судинні захворювання. Для наочної демонстрації приведено статистичні показники: цукровий діабет 2-го типу підвищує ризик великих серцево-судинних подій (смерть, інфаркт міокарду, інсульт) в 5 разів, ознаки атеросклерозу в будь-якому судинному локусі — в 1,5 разу, тоді як поєднання цукрового діабету 2-го типу та ознак атеросклерозу — більш ніж у 18 разів. В цьому і проявляється емерджентність компонентів кардіометаболічної патології.

Крім того, проміжні між діабетом та нормоглікемією стани (наприклад, переддіабет), багатокомпонентні синдроми порушення обміну речовин (наприклад, метаболічний синдром) та синергічні коморбідні патології (хронічне захворювання нирок) часто недооцінюються при оцінці ризику серцево-судинних ускладнень. Парамедичне забезпечення (модифікація способу життя), таке як дієтотерапія, психотерапевтичне ведення порушення харчової поведінки та тривоги / депресії вкрай рідко беруться до уваги, вимагаючи долучення до таких пацієнтів не тільки кардіолога та ендокринолога, а команди спеціалістів за участі дієтолога та психолога. Окрему проблему становить часто асимптомний (до моменту великих серцево-судинних подій) перебіг кардіоваскулярної патології у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну внаслідок діабетичної нейропатії. Це диктує необхідність вкрай низького діагностичного порогу

проведення окремих досліджень незалежно від скарг пацієнта із цукровим діабетом.

Все вищеозначене показує актуальність комплексного багатопрофільного обстеження хворих із підозрою на кардіометаболічну патологію з залученням до лікування команди спеціалістів медичних та парамедичних спеціальностей. Саме такий підхід і застосовується у Відділенні кардіометаболічної патології.

Нашим здобутком є заснування програми «Кардіодіабет 1 дня», що проводиться за принципом денного стаціонару протягом 8 годин. Першим її компонентом є повний неінвазивний кардіоваскулярний checkup: візуалізація церебральних судин, артерій нирок та нижніх кінцівок, діагностичний пошук ішемічної хвороби серця (тест із фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографія, КТ-коронарографія), новітні візуалізаційні методики в ехокардіографії (strain imaging) та інше. Інструментальні методики також включають ультразвукове обстеження щитоподібної залози, органів черевної порожнини та нирок для більш комплексного обстеження на ендокринологічну патологію та порушення обміну речовин (структурна тиреоїдна патологія, неалкогольний стеатогепатоз та ін.). Окрім загальноклінічних показників, лабораторне обстеження проводиться цілеспрямовано на пошук ендокринних факторів ризику серцево-судинної патології: виявлення переддіабету, цукрового діабету, порушення тиреоїдної функції, дисліпідемії, гіперурикемії, мікроальбумінемії сечі тощо. Команда спеціалістів, що надає комплексні рекомендації включає: кардіолога, ендокринолога, дієтолога, невропатолога та психолога. Саме такий підхід є реальним комплексним обстеженням кардіометаболічних пацієнтів. Восьмигодинна тривалість програми підвищує комплаєнтність пацієнта внаслідок розташування «всього необхідного в одному місці в один час». У цьому і є унікальність кардіометаболічного підходу. Ми не штовхаємо хворого навмання на «все, що є в клініці», а підбираємо для програми досить широкий, проте повний та чітко обґрунтований перелік досліджень.

Окрім вищезазначеного, нововведеннями у обстеженні кардіоендокринологічного пацієнта у Відділенні кардіометаболічних захворювань є:

- тривалий моніторинг глікемії (continuous glucose monitoring system, CGMS), що дозволяє амбулаторно впродовж 7 днів моніторувати рівень глікемії в міжклітинній рідині із виявленням піків як гіпер- так і гіпоглікемії (з метою підбору найбільш адекватної терапії цукрового діабету, співставлення рівнів глюкози із фізичною активністю та харчуванням хворого);
- амбулаторна діагностика синдрому нічного апное за допомогою системи SomnoCheck Micro, що проводиться лише в поодиноких клініках нашої держави (для нас важливо, що нічне апное провокує або погіршує перебіг ожиріння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, та підвищує ризики серцево-судинних подій, а отже, потребує виявлення та лікування);
- скринінг співвідношення альбумін / креатинін сечі виявляє найбільш ранні стадії ураження нирок при кардіоендокринних захворюваннях.

Оскільки Відділення кардіометаболічних захворювань знаходиться на базі Кардіоцентру, при виявленні ознак серцево-судинної патології, пацієнту за необхідності доступне розширення діагностично-лікувального алгоритму: проведення інвазивної ангіографії коронарних, ниркових, церебральних та периферичних судин, МРТ та стрес-МРТ серця, інтервенційне та хірургічне лікування виявлених кардіоваскулярних захворювань. Для пацієнтів з діабетом актуальним є можливість проведення в нашому Центрі мініінвазивних та гібридних кардіохірургічних втручань, що несуть набагато менший травматизм та прискорену реабілітацію.

Програма «Кардіодіабет 1 дня» рятує людей із порушенням вуглеводного обміну, у яких за інших обставин та відсутності комплексного обстеження, не змогли б вчасно

виявити та пролікувати приховану серцево-судинну патологію. Так з 1.06.2022 обстеження у відділенні пройшли 318 пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну, серед яких внаслідок діагностики атеросклерозу та його ускладнень 38-ми було проведене коронарне стентування, 6-ти — аорто-коронарне шунтування, 5-ти — втручання на периферичних артеріях внаслідок облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок, 4-м — кардіохірургічні втручання через виявлену та раніше недіагностовану клапанну патологію серця, 2-м — інтервенційні втручання на предмет випадково виявлених вроджених вад серця (дефект міжпередсердної перегородки та відкритої Боталлової протоки). Слід взяти до уваги, що це все були люди із відсутністю відповідних типових скарг внаслідок діабетичної нейропатії, оскільки при наявності типових проявів пацієнти як правило поступають у профільне ангіографічне або кардіохірургічне відділення. Таким чином, програма «Кардіодіабет 1 дня» у Відділенні кардіометаболічних захворювань дозволяє вчасно виявити та відреагувати на ще безсимптомні або приховані серцево-судинні хвороби, які у хворих на діабет за іншого підходу проявляються вже на етапі «запущеності».

Відділення кардіометаболічних захворювань — єдине в Україні, проте не єдине у світі. Концепція кардіо-рено-метаболічної патології назрівала у світовій медичній спільноті вже кілька десятиліть, проте офіційне започаткування відбулося із заснування першого кардіометаболічного відділення в Saint Luke's Mid America Heart Institute. На разі в світі засновано лише 12 таких відділень у країнах Північної Америки, Європи та Австралії. Дані структури утворили Альянс Кардіометаболічних Центрів (Cardiometabolic Center Alliance). Наше відділення є 13-м у світі, проте очевидно не останнім, зважаючи на перспективність даного напрямку.

Ми пишаємося, що супервайзором, науковим та клінічним консультантом нашого відділення став очільник кардіометаболічного відділення St. Georges University Hospital (Лондон) та директор Global Health Alliance доктор Rajay Narain, що окрім світових конгресів, активно виступає на українських ендокринологічних конференціях.

Хоча ми працюємо лише з 01.06.2022, але вже можемо розповісти про деякі наукові здобутки. Професор Б.М. Маньковський головував на міжнародних проектах, а саме на сесії Short Oral Presentation на конгресі EASD, який відбувався у Стокгольмі (Швеція), чим пишається вся наша команда. Загалом впродовж поточного року представники нашого відділення представили 41 доповідь, в тому числі на таких міжнародних конгресах та українських конгресах з міжнародною участю:

- Міжнародний конгрес ендокринологів (ICE, 2022), Сідней, Австралія.
- CVOT Summit 2022, Мюнхен.
- 58-а конференція EASD (Європейська асоціація із вивчення діабету), Стокгольм, Швеція.
- 32-й конгрес Neurodiab Annual Meeting, Берген, Норвегія.
- XXII Національному конгресі кардіологів України, Київ.
- XXVII Всеукраїнський з'їзд кардіохірургів, Чернігів.
- Міжнародна науково-практична мультидисциплінарна конференція «Здорове харчування від дитинства до довголіття: стан та перспективи», Київ.

Пишаємося нашими 17 цьогорічними науковими публікаціями, які представлені в таких всесвітньо відомих журналах, як New England Journal of Medicine, Journal of Diabetes, Science and Technology, Diabetologia та інші.

Ще одним здобутком нашої команди є грант, який відчинив нам двері до участі у Міжнародному конгресі ендокринологів (ICE 2022), що відбувся у Сінгапурі. Це важливий крок для розвитку нашої команди і для медицини в нашій країні загалом. Завдячуємо в цьому праці нашої старанної працівниці Яні Джунь. Також тут згадаємо співавторів цієї доповіді: Б. М. Маньковський, Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський та Я. А. Саєнко.

Ми завершуємо цей рік і розуміємо, що попереду ще дуже багато праці, бо нам потрібне здорове майбутнє для країни. Проте наша робота матиме найбільший успіх, якщо наша команда включатиме не лише лікарів нашого відділення, а й усіх Вас — шановні сімейні лікарі, терапевти, кардіологи та ендокринологи — всі ті лікарі, хто лікують пацієнтів кардіометаболічного профілю — ми сподіваємося на сумісну плідну працю з Вами на благо громадян нашої держави в 2023 році.

Марушко Є. Ю.
к. мед. н., Заслужений лікар України,
завідувач відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих,
Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України

Українська діабетологічна асоціація
Рупор ендокринології

ПІДСУМКИ 2022

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ»

УДА 2022

Київ

8–10 вересня у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» Української діабетологічної асоціації. Всупереч війні, яку цинічно розпочала російська федерація проти України та українського народу та завдяки мужності та героїзму воїнів ЗСУ!

Науково-практична конференція з міжнародною участю GRAND ROUND 2022

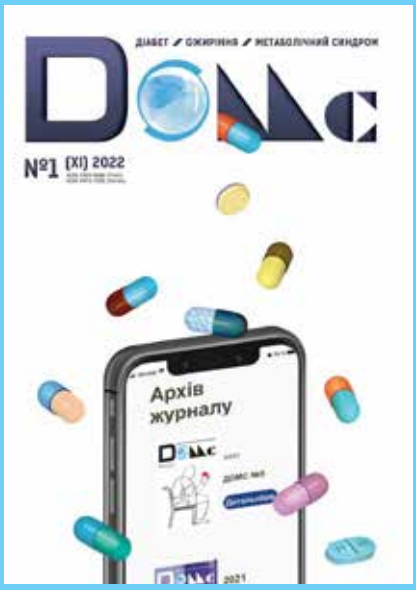
Львів

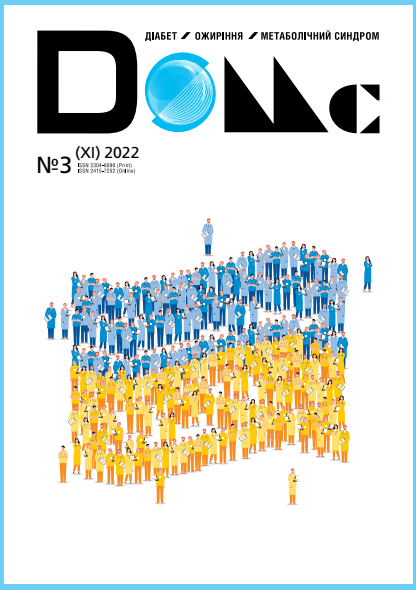
28–29 жовтня у Львові відбувся Grand Round під егідою Української діабетологічної асоціації. Захід було проведено у змішаному форматі за участю провідних українських фахівців та іноземних колег. Як і в минулі роки, метою Grand Round є обговорення найважливіших, головних новин клінічної діабетології. Окрім проблем діабетології обговорювалося актуальне нині питання йодопрофілактики, у умовах ядерної загрози з боку росії.

Міжнародний конгрес EASD 2022

Стокгольм

18–23 вересня відбувся 58-й щорічний конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Після 3-річної перерви, викликаної пандемією COVID-19, конгрес відбувся у змішаному очно-віртуальному форматі, зібравши понад 11 тисяч учасників. На засіданні, присвяченому лікуванню хворих на цукровий діабет 1-го типу, головував професор Б. М. Маньковський.





ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

DOMS

WWW.DOMS.ORG.UA

НОБЕЛІВСЬКУ ПРЕМІЮ З ФІЗІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ ПРИСУДИЛИ ЗА ВИВЧЕННЯ ДАВНЬОЇ ЛЮДИНИ

Фахівець з еволюційної генетики, шведський біолог Сванте Паабо став лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини 2022 року. Про це повідомив 3 жовтня Нобелівський комітет. Премію присудили «за відкриття, що стосуються геномів вимерлих гомінінів та еволюції людини».

Представниця Нобелівського комітету з фізіології та медицини Анна Веделл розповіла, що встановивши нові експериментальні стандарти в цій складній галузі, Сванте Паабо спочатку вирішив отримати та проаналізувати мітохондріальну ДНК неандертальців. Він отримав зразок із кістки неандертальця, який був відкритий у 1856 році. З невеликого шматка цієї кістки йому вдалося витягнути та секвенувати мітохондріальну ДНК. Він порівняв послідовність ДНК з людською і шимпанзе, і виявив, що нова послідовність відрізняється від обох інших. Це була важлива віха, Сванте Паабо довів, що можна отримати та секвенувати ДНК із кісток віком 40 000 років.

Команда Паабо також проаналізувала ДНК кістки древньої людини, яку було знайдено в Денисовій печері в горах Алтаю на півдні Сибіру.

Його команда почала з аналізу мітохондріальної ДНК, яка, на їхній подив, показала, що послідовність відрізнялася від нинішніх людей і неандертальців. Паабо відкрив абсолютно нову людину, аналізуючи та порівнюючи послідовності геномів. Це було сенсаційне відкриття. Новому гомініду було присвоєно ім'я Денисівці. Подальший аналіз показав, що неандертальці та денисівці були сестринськими групами, які розійшлися одна від одної приблизно 600 000 років тому.

«Фундаментальні дослідження Паабо дали початок абсолютно новій науковій дисципліні: палеогеноміці. Виявляючи генетичні відмінності, які відрізняють усіх живих людей від вимерлих гомінідів, його відкриття створюють основу для дослідження того, що робить людей унікальними», — кажуть у Нобелівському комітеті.

Паабо продовжив генерувати послідовності геномів багатьох неандертальців і денисівських людей. Паралельно дослідницькі групи по всьому світу накопичують послідовності геномів стародавніх гомосапієнс з різних часових проміжків і різних географічних місць. Використовуючи деякі архаїчні послідовності геномів для порівняльних досліджень, можна отримати важливі уроки щодо нашої еволюційної історії, зокрема того, як ми поширювалися планетою.

Сванте Паабо зробив новаторські відкриття, які дозволяють нам вирішити одне з найбільш фундаментальних питань — що робить нас унікальними. Як і ми, неандертальці мали великий мозок. Вони жили групами, користувалися знаряддями праці. Але вони дуже мало змінилися протягом сотень тисяч років, аж поки неандертальці з незрозумілих причин не зникли. Ми бачимо, що Sapiens, з іншого боку, швидко розвинув складні культури, образне мистецтво та передові інновації, вони перетнули відкриті води та поширилися по всіх частинах нашої планети. Основа цього розвитку має лежати в генетичних змінах, які відбулися після того, як ми не так давно відокремилися від неандертальців та денисівців.

«Завдяки своєму новаторському дослідженню Сванте Паабо здійснив щось, здавалося б, неможливе: секвенував геном неандертальця, вимерлого родича сучасної людини. Він же зробив сенсаційне відкриття раніше невідомої Денисовської людини. Паабо також виявив, що передача генів відбулася від цих нині вимерлих гомінід до Homo sapiens після міграції з Африки близько 70 000 років тому. Цей древній потік генів до сучасних людей має фізіологічне значення сьогодні, наприклад, впливаючи на те, як наша імунна система реагує на інфекції», — йдеться в заяві.

За матеріалами: https://suspilne.media

«Відкриття Паабо породили нове розуміння нашої еволюційної історії», — повідомляється у заяві. Досягнення генетика таке вражаюче, адже раніше вважалось неможливим відновити ДНК із кісток віком 40 тис. років.