

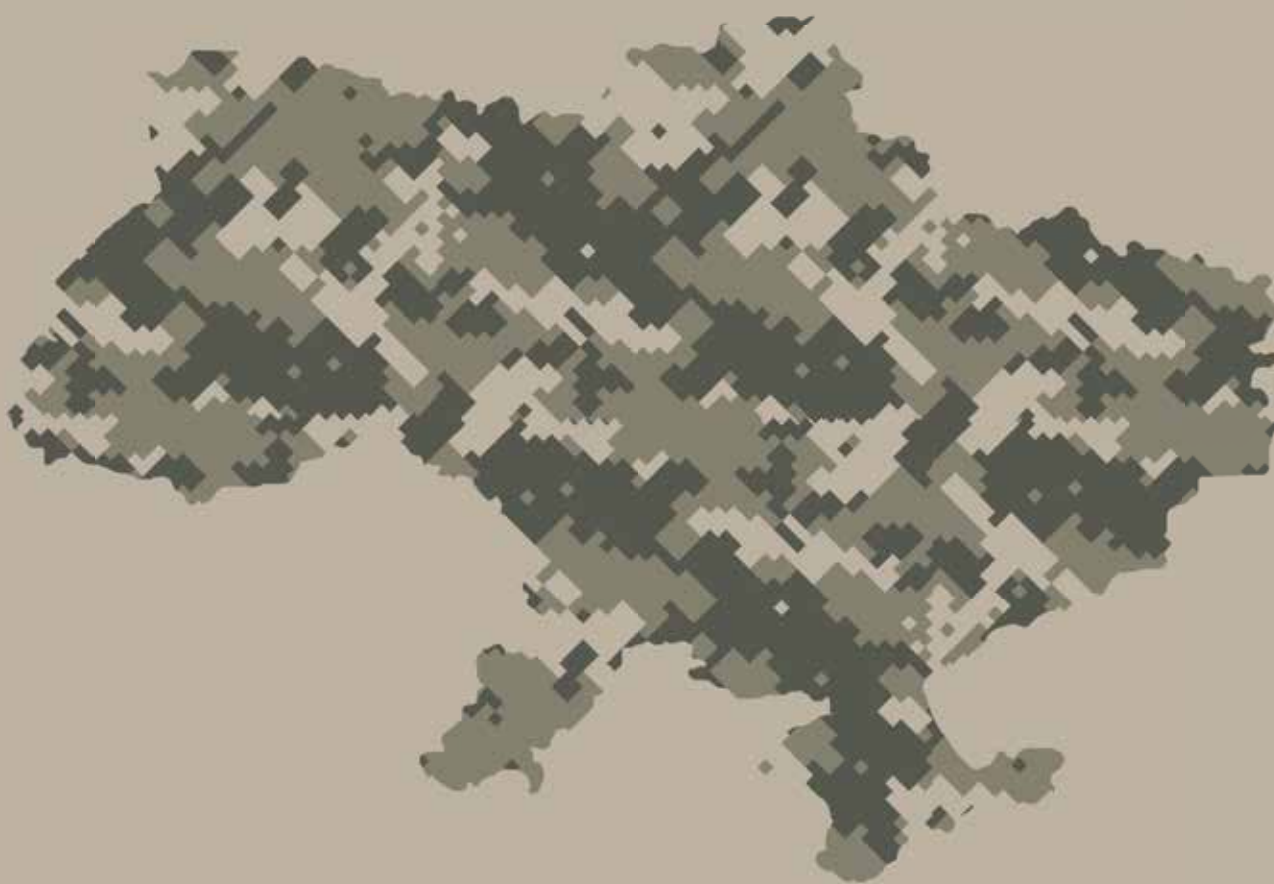
ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ



№4 (XII) 2023

ISSN 2304-6090 (Print)

ISSN 2415-7252 (Online)



ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

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



ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність із зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного коотранспортера глюкози 2 типу.
¹ Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, рестраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018
* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.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 коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування нестійкого контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, - як монотерапія, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями 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 пацієнтів з ШКО < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКО < 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 зменшення 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 уросенсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурнье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Увага.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація** представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відомо про виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientsSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, неприймайте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azrazeneca-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 «АстраЗенек»
© AstraZeneca 2013-2022

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

AstraZeneca



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 4 (XII) 2023

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 8 Збільшений час у цільовому діапазоні глікемії пов'язаний зі зниженим ризиком серйозних побічних серцево-судинних подій, важкої гіпоглікемії та мікросудинних подій при цукровому діабеті 2-го типу: Post Hoc аналіз DEVOTE
Річард М. Бергенсталь, Елізе Хахманн-Нільсен, Кайса Квіст, Енн Л. Пітерс, Йенс Магелунд Тарп, Джон Б. Бусе

Increased time in target glycemic range is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and microvascular events in type 2 diabetes: a DEVOTE post hoc analysis

Richard M. Bergenstal, Elise Hachmann-Nielsen, Kajsa Kvist, Anne L. Peters, Jens Magelund Tarp, John B. Buse

ОГЛЯДИ

- 15 Чи стане едаравон новим засобом комплексного лікування цукрового діабету?
Маньковський Б. М., Галушко О. А.

Will edaravone become a new complex treatment for diabetes?
Mankovsky B. M., Halushko O. A.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 23 Вперше виявлений LADA-діабет, ускладнений COVID-асоційованим міокардитом (клінічний випадок)
Саєнко Я. А., Марушко Є. Ю., Кузьменко С. О., Реброва Я. Є., Єпішина Д. Д., Маньковський Б. М.

LADA-diabetes complicated by COVID-associated myocarditis detected for the first time (clinical case)

Sayenko Ya. A., Marushko Ye. Yu., Kuzmenko S. O., Rebrova Ya. Ye., Epishina D. D., Mankovsky B. M.

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 Пер-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Зіглер Ден (Німеччина)
Зіммет Пол (Австралія)
Караченцев Ю. І. (Україна)
Кепмлер Пітер (Угорщина)
Комісаренко С. В. (Україна)
Костіцька І. О. (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:
28.08.2023 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ 627 від 28.08.2023 р.

Виходить 6 разів на рік

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

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Світлина: Р. М. М. Декрістол® D3 - 1000 МО, 18 серпня 2017 р., 2000 МО - 14 серпня 2017 р., 4000 МО - 4 серпня 2017 р., 5600 МО - 14 серпня 2017 р. Інформація для медичних фахівців: Декрістол® 500 МО, 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО, 10000 МО, 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 500 МО, 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО, 10000 МО, 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 500 МО, 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО, 10000 МО, 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру.



© 2022 міб. Декрістол® - це торговельно-марковий знак міб. Декрістол® - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 500 МО, 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО, 10000 МО, 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 500 МО, 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО, 10000 МО, 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру.

Декрістол® 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру. Декрістол® 20000 МО - це комбінований препарат, який містить вітамін D3 (кальцітріол) у формі естеру кальцію та вітамін B12 (кобальтні іоніти) у формі цукру.

Зміст

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 32 Вплив припинення куріння на збільшення маси тіла пацієнтів
Лагода Д. О.

The effect of smoking cessation on the development of weight gain in patients
Lahoda D. O.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 40 Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах (Продовження)
Мультидисциплінарна робоча група
11. Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за ногами:
Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Diabetes. Clinical guidelines
(Continuation. Chapter 10)
The multidisciplinary team of authors

11. Microvascular complications and foot care:
Standards of medical care in diabetes 2021

ПОСТАТІ

- 77 Спогади про колегу і Вчителя
Галушко О. А.
- Memories of a colleague and teacher
Galushko O. A.



Обкладинка четвертого номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний Синдром виражає нашу глибоку шану та нескінченну вдячність нашим військовим, завдяки яким ми маємо можливість жити та працювати.



Українська
діабетологічна
асоціація
Рупор ендокринології

НАУКОВО-МЕДИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

GRAND ROUND

22-23 вересня, 2023
Premier Hotel Dnister
Львів, вул. Яна Матейка, 6

OFFLINE/ONLINE

20 балів БПР

<https://uda-congress.org>



Дорогі колеги!

У новому номері нашого журналу ми, як завжди, пропонуємо Вашій увазі як результати нових досліджень, так і оглядові статті та оновлення клінічних рекомендацій. Приємно наголосити, що ми із задоволенням представляємо сторінки журналу для публікації робіт вітчизняних учених та лікарів. Ми сподіваємося, що Вам цікаві статті, присвячені визначним клініцистам нашої країни, яких, на жаль, вже немає з нами.

Я дуже сподіваюся, що Ви змогли відпочити влітку, попри трагічні часи у житті країни.

Користуючись можливістю, хочу запросити Вас, шановні колеги, взяти участь у нашій конференції Гранд Раунд, яка відбудеться 22-23 вересня у Львові з безпосередньою участю наших іноземних колег.

Дозвольте побажати Вам ефективного початку навчального та робочого року та, звичайно, переможної осені!

Борис Маньковський

Ваш,
Борис Маньковський



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НС)

Для керування перебігом цукрового діабету 2 типу*

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38 %^{4†**}
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років⁵

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

ІНСТРУКЦІЮ
ОБНОВЛЕНО

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

Зображено уявного пацієнта

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^{1,2}.

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. Claggett 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 інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсуліну. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичних вправ 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 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її 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 Optagly® Purple 02B200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтової терапії 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 комбінації, 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 (рШКФ ≥ 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 добу дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки 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 швидше. 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 (рШКФ < 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 спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями 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-ingenelheim.com

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

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



Збільшений час у цільовому діапазоні глікемії пов'язаний зі зниженим ризиком серйозних побічних серцево-судинних подій, важкої гіпоглікемії та мікросудинних подій при цукровому діабеті 2-го типу: Post Hoc аналіз DEVOTE

Річард М. Бергенстал, Елізе Хахманн-Нільсен, Кайса Квіст, Енн Л. Пітерс, Йенс Магелунд Тарп, Джон Б. Бузе

Резюме

Час у цільовому діапазоні глікемії (час у діапазоні [TIR]; рівень глюкози в плазмі 70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]), як сурогатна кінцева точка для віддалених результатів, пов'язаних із діабетом, потребує перевірки. Цей аналітичний аналіз досліджував зв'язок між TIR, отриманим на основі 8-бальних профілів глюкози (похідний TIR [dTIR]) через 12 місяців, і часом до серцево-судинних або важких епізодів гіпоглікемії у людей із цукровим діабетом 2-го типу в дослідженні DEVOTE. Через 12 місяців dTIR був суттєво негативно пов'язаний із часом до першої великої несприятливої серцево-судинної події ($P=0,0087$), епізоду тяжкої гіпоглікемії ($P<0,0001$) або мікросудинної події ($P=0,024$). Була помічена незначна тенденція до зв'язку між 12-місячним гемоглобіном A1c (HbA1c) і цими результатами, але це більше не спостерігалось після додавання dTIR до моделі. Результати підтверджують досягнення TIR >70 % і припускають, що dTIR можна використовувати на додаток до HbA1c або в деяких випадках замість нього як клінічний біомаркер. Деталі реєстрації випробувань: [ClinicalTrials.gov, NCT01959529](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01959529).

Ключові слова: серцево-судинне захворювання, безперервний моніторинг рівня глюкози, ускладнення цукрового діабету, діабетична ретинопатія, гіпоглікемія.

Вступ

Гемоглобін A1c (HbA1c) довгий час вважався «золотим стандартом» для оцінки контролю глікемії. Зовсім недавно відсоток часу, який люди з діабетом проводять у цільовому діапазоні глікемії (зазвичай 70–180 мг/дл

[3,9–10,0 ммоль/л]), також відомому як час у діапазоні (TIR), було визнано як важливий показник рівня глюкози [1]. TIR, оцінений безперервним моніторингом рівня глюкози (CGM), може отримати додаткову інформацію, цінну для оптимізації контролю рівня глюкози [2, 3]. Було показано, що TIR коре-

Річард М. Бергенстал
(Richard M. Bergenstal)

Міжнародний центр діабету,
HealthPartners Institute, 3800 Park Nicollet Blvd,
Міннеаполіс, Міннесота, США

Елізе Хахманн-Нільсен
(Elise Hachmann-Nielsen)

Підрозділ клінічних досліджень,
Novo Nordisk A/S, Сторб, Данія

Кайса Квіст (Kajsa Kvist)

Підрозділ статистики,
Novo Nordisk A/S, Сторб, Данія

Енн Л. Пітерс
(Anne L. Peters)

Медична школа Кека, Університет
Південної Каліфорнії, Лос-Анджелес, Каліфорнія, США

Йенс Магелунд Тарп
(Jens Magelund Tarp)

Підрозділ клінічних досліджень,
Novo Nordisk A/S, Сторб, Данія

Джон Б. Бузе
(John B. Buse)

Кафедра медицини, Медична школа Університету
Північної Кароліни, Чапел-Гілл, Північна Кароліна, США

лює зі зниженими ризиками несприятливих макросудинних наслідків (або сурогатів ризику) [4–8], включаючи зниження серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин [6], знижений ризик несприятливих мікросудинних наслідків [1, 7, 9, 10] та зниження смертності від раку [11].

Поточна рекомендована ціль для більшості людей з діабетом полягає в досягненні >70 % щоденних показань (або ~17 год/день) у межах цільового діапазону глікемії [12]. Нижчий відсоток цільового показника можна розглянути для людей похилого віку та/або тих, хто має вищий ризик захворювання (важка гіпоглікемія через вік, тривалість діабету, тривалість інсулінотерапії та більшу поширеність несвідомості гіпоглікемії), у яких ризики лікування можуть перевищувати переваги нижчих рівнів глюкози [12]. Для таких пацієнтів можна розглянути мінімізацію часу нижче цільового діапазону як пріоритетну.

Для популяції 70 % TIR (70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]) відповідає HbA1c ~7,0 %, 50 % TIR відповідає HbA1c ~8,0 %, і кожні 10 % збільшення TIR асоціюється з покращенням HbA1c приблизно на 0,5 % [12, 13]. На додаток до вимірювання за допомогою CGM, похідний TIR (dTIR) можна оцінити за профілями глюкози в крові, які пацієнти вимірюють самостійно (SMBG).

Аналіз дослідження контролю діабету та його ускладнень (DCCT) вказав на негативний зв'язок між dTIR за 7-бальними профілями глюкози, отриманими (протягом дня) кожні 3 місяці, та розвитком або прогресуванням ретинопатії або розвитком мікроальбумінурії у людей із цукровим діабетом 1-го типу [1]. Рівень ризику прогресування ретинопатії зріс на 64 % (95 % довірчий інтервал [ДІ], 51–78) на кожні 10 процентних пунктів нижче dTIR ($P < 0,001$). Це свідчить про те, що простий аналіз dTIR, отриманий з профілю глюкози для самостійного моніторингу, може мати клінічну цінність. Проте необхідні додаткові дані для подальшої перевірки такого dTIR як сурогатної кінцевої точки для ускладнень, пов'язаних з діабетом, особливо для віддалених ускладнень.

Дослідження серцево-судинних результатів DEVOTE, яке порівнювало інсулін деглюдек (деглюдек) з інсуліном гларгіном

100 Од/мл (гларгін U100) у популяції пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, включало багато учасників з 8-бальним профілем глюкози та оціненими подіями. Цей аналітичний аналіз дослідження DEVOTE досліджував зв'язок між TIR, отриманим на основі 8-бальних профілів SMBG, і часом до першої великої серцево-судинної події (MACE), тяжкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження DEVOTE (NCT01959529) був описаний раніше [14, 15]. Протокол був схвалений інституційною наглядовою радою або незалежним комітетом з питань етики в кожному центрі, де проводилось дослідження [15]. Коротше кажучи, 7637 людей із цукровим діабетом 2-го типу були рандомізовані на групи деглюдек ($n = 3818$) або гларгін U100 ($n = 3819$) один раз на день, зі стандартним лікуванням або без нього. Більшість учасників (85,2 %) мали встановлені серцево-судинні (СС) захворювання, хронічну хворобу нирок або обидва, і, отже, мали високий ризик серцево-судинних подій. Відповідні учасники отримували ≥ 1 перорального або ін'єкційного цукрознижувального засобу і мали рівень HbA1c ≥ 7 % (або HbA1c < 7 %, якщо отримували ≥ 20 Од/день базального інсуліну) [14, 15]. Учасники могли продовжувати свою цукрознижувальну терапію до дослідження, але базальні або суміші інсулінів були припинені [14, 15].

Первинною кінцевою точкою дослідження було перше виникнення оціненого MACE (смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт) із попередньо встановленим коефіцієнтом неінфекційності [1, 3]. Тяжка гіпоглікемія, яка визначалась, як рекомендує Американська діабетологічна асоціація та Ендокринне товариство, як епізод, що потребує допомоги іншої людини для введення вуглеводів або глюкагону або вжиття інших коригувальних дій [16], була заздалегідь заданим вторинним результатом. Дослідження DEVOTE мало середній час спостереження 1,99 року (мінімум 0,00 року; максимум 2,75 року). Будь-які відмінності між 5774 учасниками цього аналізу та повною досліджуваною популяцією були незначними.

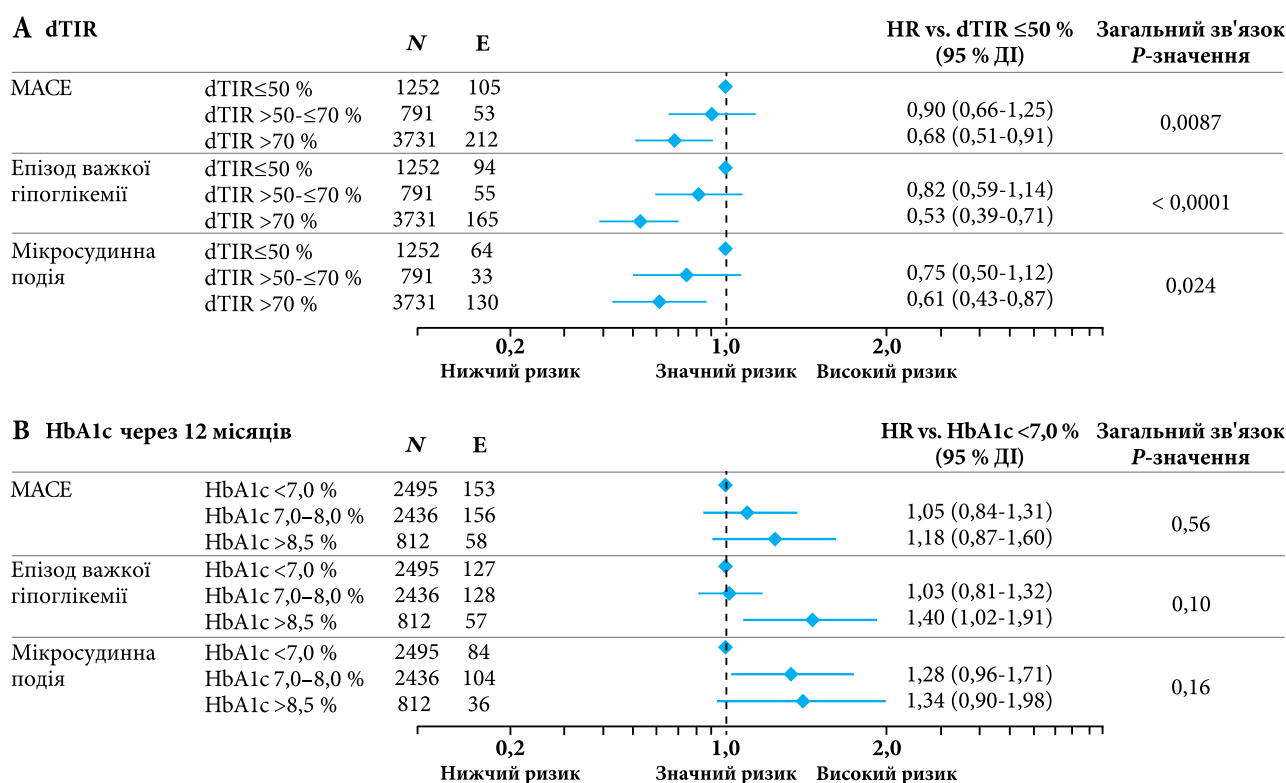


Рис. 1. Зв'язок між часом до першого MACE, епізоду тяжкої гіпоглікемії або мікросудинної події та (A) dTIR або (B) HbA1c через 12 місяців

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; dTIR — виведений час у діапазоні; E — кількість подій; HbA1c — гемоглобін A1c; ЧСС — коефіцієнт ризику; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; N — кількість учасників з dTIR або HbA1c.

У цьому аналітичному аналізі використовували 8-бальні профілі SMBG, отримані через 12 місяців, які мали доступні ≥ 6 балів. Таким чином, хоча дані називаються 8-точковими даними SMBG, у деяких випадках дані були отримані з менш ніж восьми часових точок. Дані були об'єднані з обох груп лікування. Індивідуальний dTIR через 12 місяців визначався як частка значень глюкози з 8-бальних профілів SMBG в межах цільового діапазону (70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]). У дослідженні DEVOTE використовували MACE, епізоди важкої гіпоглікемії та мікросудинні події (діагноз ретинопатії або хронічної хвороби нирок [визначення MedDRA]).

MACE та важкі епізоди гіпоглікемії оцінювалися зовні в оригінальному аналізі, тоді як мікросудинні події були отримані зі звітів про безпеку [14, 15]. Модель Кокса використовувалася для оцінки зв'язку між dTIR та часом до першого MACE, важкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події. Коефіцієнти ризику (HR) були оцінені для учасників з dTIR >50

до ≤ 70 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, dTIR >70 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, dTIR >50 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, і dTIR >70 % порівняно з dTIR ≤ 70 %.

Зв'язки між HbA1c на початку дослідження або через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду тяжкої гіпоглікемії або мікросудинної події також вимірювали, щоб порівняти прогностичну цінність HbA1c і dTIR для цих подій. Для подальшого з'ясування зв'язку між SMBG та важкими епізодами гіпоглікемії модель Кокса була доповнена похідним часом нижче діапазону (dTBR).

Результати

На рисунку 2 показано 8-бальні профілі SMBG, об'єднані з обох груп лікування в дослідженні DEVOTE через 12 місяців, 24 місяці та в кінці лікування. З 7637 людей із цукровим діабетом 2-го типу, рандомізованих у дослідженні DEVOTE, 5774 мали 8-бальні профілі SMBG із ≥ 6 балами, до-

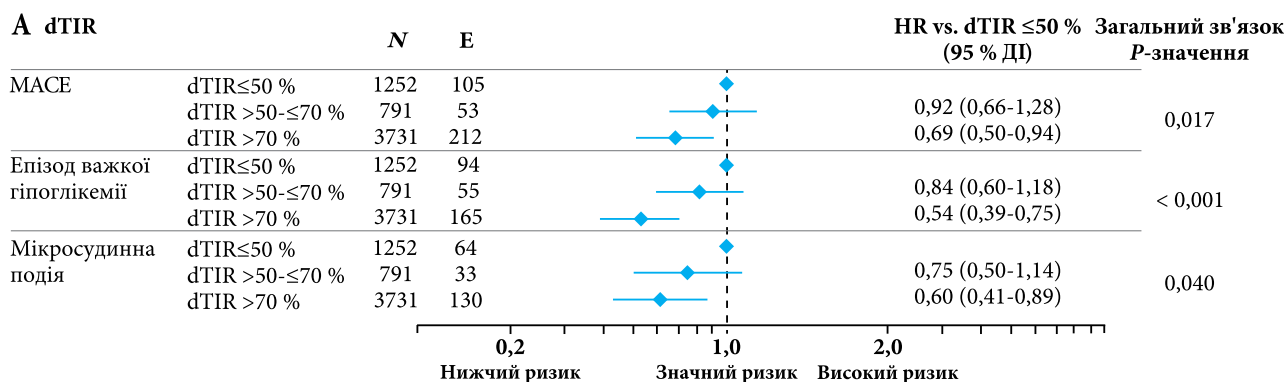


Рис. 2. Зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події після додавання HbA1c до моделі

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; dTIR — виведений час у діапазоні; E — події; ЧСС — коефіцієнт ризику; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; N — кількість учасників з dTIR і HbA1c через 12 місяців.

ступнями через 12 місяців (5268 із вісьмома вимірюваннями, 376 із семи вимірюваннями та 130 із шістьма вимірюваннями).

Через 12 місяців dTIR становив >70 % для 65 % учасників, включених до аналізу post hoc, а середнє (± стандартне відхилення) dTIR становило 74 (±24)%. З 681 MACE, зареєстрованих у дослідженні DEVOTE [15], 370 були в учасників з 8-бальними профілями SMBG. З 752 важких епізодів гіпоглікемії в дослідженні DEVOTE [15] 314 мали місце в учасників з 8-бальним профілем SMBG.

На рисунку 1A показано зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події. Через 12 місяців dTIR був значно негативно пов'язаний з часом до першого MACE ($P=0,0087$), епізоду тяжкої гіпоглікемії ($P<0,0001$) або мікросудинної події ($P=0,024$), незалежно від граничного значення (dTIR >50 до ≤70 % або dTIR >70 %) порівняно з dTIR ≤50 %. Крім того, dTIR значно негативно асоціювався з часом до першого MACE, важкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події для dTIR >50 % порівняно з dTIR ≤50 % ($P=0,037$, $P<0,001$ і $P=0,015$ відповідно) і для dTIR >70 % у порівнянні з dTIR ≤70 % ($P=0,0025$, $P<0,00001$ і $P=0,020$ відповідно).

Асоціації та HR були послідовними, коли аналізи були скориговані з урахуванням початкового віку, статі, тривалості діабету, HbA1c, використання інсуліну та серцево-судинного ризику. Негативний зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної

події залишався статистично значущим після додавання HbA1c до моделі ($P=0,017$, $P<0,001$ і $P=0,040$, відповідно; рис. 2).

Значний позитивний зв'язок спостерігався між початковим рівнем HbA1c і часом до першої MACE або мікросудинної події (MACE: HR 1,13 [95 % ДІ, 1,07–1,20], $P<0,0001$; мікросудинної події: HR 1,09 [95 % ДІ, 1,01–1,17], $P=0,034$). Спостерігалася тенденція до зв'язку між HbA1c через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події, але вона не була статистично значущою ($P=0,56$, $P=0,10$ і $P=0,16$ відповідно; рис. 1B). Тенденція до асоціації більше не спостерігалася, коли до моделі було додано dTIR ($P=0,95$, $P=0,52$ і $P=0,56$ відповідно).

Зв'язок між dTIR через 12 місяців і вихідним рівнем HbA1c вважався клінічно незначущим (коефіцієнт кореляції -0,19). Однак більш помітний зв'язок спостерігався між dTIR через 12 місяців і HbA1c через 12 місяців (коефіцієнт кореляції -0,43).

Учасники з більшим відсотком dTIR через 12 місяців мали нижчу спостережувану частоту MACE, епізодів важкої гіпоглікемії або мікросудинних подій, ніж ті з нижчим відсотком dTIR (рис. 3). Для dTIR >70 % частота MACE, епізодів тяжкої гіпоглікемії та мікросудинних подій становила 5,7 %, 4,4 % і 3,5 % відповідно. Для dTIR >50 до ≤70 %, частота MACE, важких епізодів гіпоглікемії та мікросудинних подій становила 6,7 %, 7,0 % і 4,2 % відповідно, тоді як для dTIR ≤50 %, частота становила 8,4 %, 7,5 %, та 5,1 % відповідно. Ризик MACE був знижений на 6 %

(HR 0,94; 95 % ДІ, 0,9–0,98; $P < 0,05$), а ризик тяжкої гіпоглікемії зменшився на 10 % (HR 0,9; 95 % ДІ, 0,86–0,93; $P < 0,05$), на кожні 10 відсоткових пунктів збільшення dTIR.

Зниження dTBR також асоціювалося з меншим ризиком важкої гіпоглікемії, ризик зростав на 32 % (HR 1,32; 95 % ДІ, 1,18–1,47; $P < 0,0001$), для кожних 10 процентних пунктів більшого dTBR. dTBR і dTIR були обернено корельовані через 12 місяців (коефіцієнт кореляції -0,17). Зменшення ризику мікросудинних подій не розраховувалося, оскільки вони були отримані зі звітів про безпеку, а не незалежно оцінені.

Обговорення

У цьому аналітичному аналізі пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у дослідженні DEVOTE dTIR через 12 місяців на основі даних 8-бального профілю SMBG був вிரогідно негативно пов'язаний з часом до

першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події. Цей зв'язок залишався статистично значущим, коли HbA1c був включений у модель. Це означає, що аналіз TIR або dTIR є не тільки корисним інструментом лікування діабету незалежно від HbA1c, але також може бути настільки ж хорошим індикатором ризику гострих і хронічних ускладнень діабету.

Особи з більшим dTIR також мали нижчу спостережувану частоту MACE та тяжкої гіпоглікемії, ніж ті з меншим dTIR. Передбачувано, що зниження dTBR було пов'язане з меншим ризиком важкої гіпоглікемії, про що також свідчить зворотна кореляція між dTBR і dTIR.

Перевірка та прийняття TIR як кінцевої точки та показника глікемії може бути корисним для людей з діабетом, особливо в нинішню пандемію / постпандемічний період, оскільки довіра до даних з «хмари», дистанційного моніторингу та телемедицини

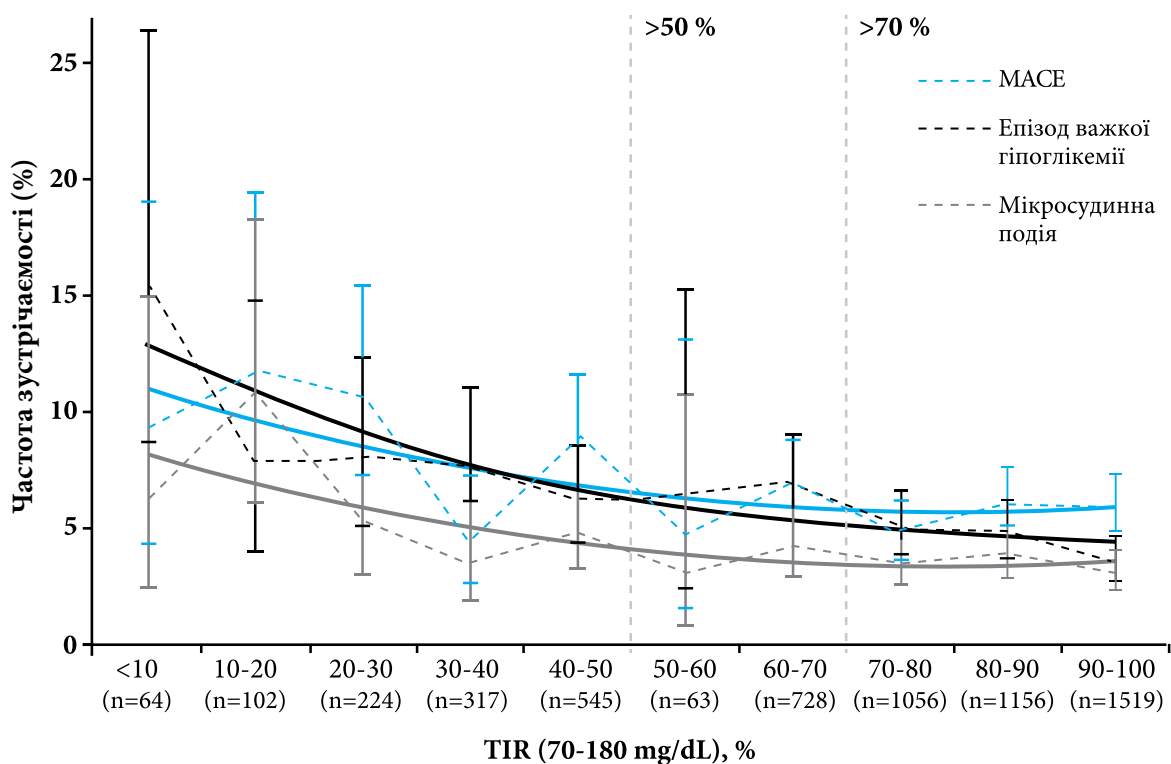


Рис. 3. Зв'язок між dTIR через 12 місяців і частотою MACE, важких епізодів гіпоглікемії або мікросудинних явищ

Примітки: Пунктирні лінії представляють частоту результатів для кожного процентилля TIR. Смуги помилок представляють 95 % ДІ для нанесеної на графік захворюваності. Суцільні лінії представляють згладжування даних (для полегшення візуальної оцінки) для MACE (синя лінія), важкої гіпоглікемії (червона лінія) та мікросудинної події (сіра лінія). ДІ — довірчий інтервал; dTIR — розрахунковий час в діапазоні; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; n — кількість учасників з dTIR; TIR — час в діапазоні.

є необхідною, та, як очікується, зростатиме. Вимірювання TIR можна проводити та зберігати в «хмарі», і не обов'язково потребує прямого контакту з медичними працівниками. Наскільки нам відомо, це перший продемонстрований зв'язок із використанням даних клінічних випробувань dTIR із клінічно значущими результатами у людей із цукровим діабетом 2-го типу.

Ці висновки узгоджуються з даними DCCT, опублікованими раніше [1], а також іншими дослідженнями, що вивчають зв'язок між часом, проведеним у цільовому діапазоні глікемії, та ризиками несприятливих макросудинних [4–8] та мікросудинних результатів [1, 6, 7, 9, 10, 17, 18], що підтверджують потенційно сприятливий вплив більшого TIR на зниження ризику довгострокових ускладнень діабету.

Спосіб розрахунку даних dTIR для цього аналізу, тобто отриманий із даних SMBG, є обмеженням, оскільки дані SMBG не такі чутливі, як дані CGM. Однак, враховуючи відсутність даних щодо TIR на основі CGM та довгострокових ускладнень у дослідженнях серцево-судинних результатів, dTIR можна вважати проксі TIR на основі CGM, і він може забезпечити клінічне розуміння зв'язку між коливаннями глікемії та ускладненнями, пов'язаними з діабетом.

Варто також зазначити, що, оскільки dTIR оцінювався на основі шести-восьми вимірювань SMBG протягом 1 дня на 12-місячному часовому проміжку, цілком можливо, що події могли відбутися до або після цього моменту. Результат, який стався протягом перших 12 місяців, міг вплинути на прихильність до лікування або спровокувати зміни способу життя, що, у свою чергу, могло вплинути на вимірювання dTIR за 12 місяців. Нарешті, хоча було показано зв'язок між dTIR і частотою MACE, тяжкої гіпоглікемії або мікросудинних подій, варто зазначити, що низька кількість подій у процентилях dTIR <50 % призвела до відносно великих помилок вибірки.

Спостерігалася тенденція до зв'язку між HbA1c через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події, але це не було статистично значущим, і ця тенденція більше не спостерігалася, коли до моделі додали dTIR. Це свід-

чить про те, що HbA1c не посилює зв'язок dTIR із часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події.

Висновки

Результати підтверджують рекомендацію щодо досягнення TIR >70 % як основної цілі та підтверджують клінічну цінність вторинної цілі >50 % TIR. Крім того, вони припускають, що dTIR можна використовувати на додаток або в деяких випадках замість HbA1c як клінічного біомаркера.

Подяка

Автори висловлюють подяку Рою В. Беку з Jaeb Center for Health Research Foundation, Inc., Тампа, Флорида, за критичний огляд статті на стадії остаточного проекту.

Внески авторів

J.M.T. є гарантом цього дослідження і, як такий, мав повний доступ до всіх даних дослідження, а також несе відповідальність за цілісність даних і точність аналізу даних. Усі автори зробили значний внесок у концепцію чи дизайн дослідження, а також у збір, аналіз чи інтерпретацію даних. Усі автори також брали участь у складанні та критичному перегляді дослідження щодо важливого інтелектуального вмісту, і всі схвалили остаточну версію для публікації.

Заява про підтвердження авторства

Усі автори відповідають визначенню авторства, визначеному Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів.

Вперше опубліковано: Richard M. Bergenstal, Elise Hachmann-Nielsen, Kajsa Kvist, Anne L. Peters, Jens Magelund Tarp, John B. Buse. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE. Diabetes Technology and Therapeutics. Jun 2023.378-383. <http://doi.org/10.1089/dia.2022.0447>

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400–405.
2. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–1640.
3. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al. Continuous glucose monitoring: A consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016; 22:1008–1021.
4. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:72–78.
5. Zhou D, Li Z, Shi G, et al. Proportion of time spent in blood glucose range 70 to 140 mg/dL is associated with increased survival in patients admitted to ICU after cardiac arrest: A multicenter observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21728.
6. Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2021; 44:549–555.
7. Yapanis M, James S, Craig ME, et al. Complications of diabetes and metrics of glycemic management derived from continuous glucose monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2221–e2236.
8. Wang Y, Lu J, Shen Y, et al. Association of time in range with lower extremity atherosclerotic disease in type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Endocrine* 2022; 76:593–600.
9. Li F, Zhang Y, Li H, et al. TIR generated by continuous glucose monitoring is associated with peripheral nerve function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166:108289.
10. Wang Y, Lu J, Shen Y, et al. Comparison of glucose time in range and area under curve in range in relation to risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2022;13:1543–1550.
11. Shen Y, Wang C, Wang Y, et al. Association between time in range and cancer mortality among patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2021;135:288–294.
12. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603.
13. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:614–626.
14. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events)—DEVOTE 1. *Am Heart J* 2016;179:175–183.
15. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732.
16. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845–1859.
17. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41: 2370–2376.
18. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e000991.

Increased time in target glycemic range is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and microvascular events in type 2 diabetes: a DEVOTE post hoc analysis

Richard M. Bergenstal, Elise Hachmann-Nielsen, Kajsa Kvist, Anne L. Peters, Jens Magelund Tarp, John B. Buse

Abstract

Time spent in glycemic target range (time in range [TIR]; plasma glucose 70–180 mg/dL [3.9–10.0 mmol/L]) as a surrogate endpoint for long-term diabetes-related outcomes requires validation. This post hoc analysis investigated the association between TIR, derived from 8-point glucose profiles (derived TIR [dTIR]) at 12 months, and time to cardiovascular or severe hypoglycemic episodes in people with type 2 diabetes in the DEVOTE trial. At 12 months, dTIR was significantly negatively associated with time to first major adverse cardiovascular event ($P = 0.0087$), severe hypoglycemic episode ($P < 0.0001$), or microvascular event ($P = 0.024$). A nonsignificant trend was seen toward association between 12-month hemoglobin A1c (HbA1c) and these outcomes, but this was no longer seen after addition of dTIR to the model. The results support targeting TIR >70% and suggest dTIR could be used in addition to, or in some instances in place of, HbA1c as a clinical biomarker. Trial registration details: ClinicalTrials.gov, NCT01959529

Keywords: cardiovascular disease, continuous glucose monitoring, diabetes complications, diabetic retinopathy, hypoglycemia

УДК: 617.51-08-039.72(07)

Чи стане едаравон новим засобом комплексного лікування цукрового діабету?

Маньковський Б. М., Галушко О. А.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-4-01>

Резюме

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який поглинає вільні радикали та пригнічує перекисне окислення ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин головного мозку та інших органів. Едаравон переважно відомий як ефективний засіб в лікуванні ішемічного інсульту та бокового аміотрофічного склерозу.

Мета: дослідити можливості едаравону при його застосуванні в лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД).

Матеріали і методи: для вирішення поставленого завдання був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами «едаравон» і «цукровий діабет» та охопив англomовні і україномовні публікації за останні 20 років (з квітня 2003 по липень 2023 року).

Результати: Загалом було ідентифіковано і проаналізовано 112 публікацій. Було встановлено, що едаравон сприяє покращенню клінічного перебігу і може бути корисним в лікуванні і профілактиці ЦД та його ускладнень (діабетична нейропатія, ретинопатія, нефропатія, кардіоміопатія тощо). Це диктує необхідність проведення подальших клінічних досліджень для вивчення можливостей включення едаравону в програми лікування та профілактики цукрового діабету і його ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, едаравон, діабетична нейропатія, ангіопатія, кардіоміопатія, нефропатія, ускладнення цукрового діабету.

Окислювальний стрес відіграє ключову роль у розвитку ускладнень діабету, як мікросудинних, так і серцево-судинних. Метаболічні аномалії цукрового діабету спричиняють гіперпродукцію мітохондріального супероксиду в ендотеліальних клітинах великих і малих судин, а також у міокарді. Це підвищене виробництво супероксиду спричиняє активацію 5 основних шляхів, залучених у патогенез ускладнень: потік поліолів, посилене утворення кінцевих продуктів глікування, посилення експресії рецептора продуктів глікування та його активуючих лігандів, активація протеїнкінази C ізoформи

та гіперактивність гексозамінового шляху [1]. Клітинний дисбаланс процесів відновлення / окислення призводить до окислювального стресу та подальшого виникнення та розвитку діабету та пов'язаних з ним ускладнень шляхом регулювання певних сигнальних шляхів, залучених до дисфункції β-клітин та резистентності до інсуліну. Активні форми кисню (АФК) також можуть безпосередньо окислювати певні білки (визначені як окисно-відновні модифікації), що беруть участь у процесі діабету [2]. Оксидативний стрес також безпосередньо інактивує критично важливі антиатеросклеротичні фер-

Маньковський Б. М.,
проф., д. мед. н., член-кор. НАМН України,
завідувач відділу кардіоваскулярної діабетології,

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України», м. Київ;
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Галушко О. А.,
д. мед. н., проф.

Приватний вищий навчальний заклад
«Київський медичний університет»,
м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

менти, зокрема ендотеліальну синтазу оксиду азоту та простагліциклінсинтазу. Через ці шляхи, підвищені внутрішньоклітинні АФК викликають дефектний ангиогенез у відповідь на ішемію, активують низку прозапальних шляхів і спричиняють довготривалі епігенетичні зміни, які керують стійкою експресією прозапальних генів після нормалізації глікемії («гіперглікемічна пам'ять») [1]. Дослідження цих механізмів розвитку цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень наштовхнуло науковців на можливість застосування антиоксидантів для лікування і профілактики ЦД. Проте існує низка потенційних проблем у клінічному застосуванні антиоксидантної терапії, включаючи погану розчинність, нестабільність зберігання та неселективність антиоксидантів. Нові системи доставки антиоксидантів можуть подолати проблему фармакокінетики та стабільності та підвищити селективність поглинання АФК [2]. Серед таких нових антиоксидантів особливе місце посідає едаравон.

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [3]. Завдяки своїй амфільності (від дав.-грец. *αμφίς* – обоє, *φιλία* – любов, дружба) едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Таким чином, він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг [4].

Крім того, в публікаціях останніх років почала з'являтися інформація про нові і маловідомі можливості едаравону. Зокрема, стало відомо про окремі позитивні результати при застосуванні едаравону у хворих на цукровий діабет. Огляду цих можливостей ми й присвячуємо дану публікацію.

Мета. Дослідити можливості едаравону при його застосуванні для лікування і профілактики цукрового діабету.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими терміном «edaravon» і охопив англійські і

україномовні публікації за останні 20 років (з квітня 2003 по червень 2023 років).

Результати та їх обговорення

Загалом внаслідок пошуку було ідентифіковано 112 публікацій. Більшість публікацій присвячено висвітленню позитивних результатів застосування едаравону у хворих на ЦД та його ускладнення.

Діабетична ангиопатія. Відомо, що ангиотензин II (АТ-II) проявляє вазоконстрикторну дію та стимулює виділення корою наднирників альдостерону, під дією якого збільшується реабсорбція іонів натрію та води у дистальному відділі нефрона, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові і зростання артеріального тиску крові. Активні форми кисню, зокрема гідроксильні радикали, потенціюють активність АТ-II у судинній системі хворих на ЦД. У дослідженні Saini AK та співавт. (2006) був проведений аналіз ролі гідроксильного радикального стресу в діабетичних судинних ускладненнях і ефекти лікування цих ускладнень едаравоном. Було встановлено, що лікування едаравоном *in vivo* (3 мг/кг внутрішньовенно, два рази на день) протягом 2 тижнів послаблювало активність АТ-II. Підвищений систолічний артеріальний тиск, перекисне окислення ліпідів, рівень супероксиддисмутази і активність каталази були відновлені до контрольних значень після 2 тижнів лікування едаравоном. На думку авторів дослідження, едаравон може бути ідеальним антиоксидантним ад'ювантом у терапії діабетичних судинних ускладнень [5].

Діабетична кардіоміопатія. Едаравон, поглинач радикалів, був визнаний потенційним захисним агентом від серцево-судинних захворювань. Однак мало відомо про вплив едаравону на серцеві ускладнення, пов'язані з діабетом. Ji L. та співавт. (2016) продемонстрували, що едаравон запобігає серцевій дисфункції та апоптозу в індукованому стрептозотоцином серці щурів з ЦД 1-го типу. Механічні дослідження показали, що лікування едаравоном покращило серцеву функцію та відновило рівні супероксиддисмутази [6]. Загалом було показано, що едаравон може бути ефективним засобом проти розвитку діабетичної кардіоміопатії. У дослідженні Wang L. та співавт. (2022) було продемонстровано, що пероральне введення

едаравону щурам із ЦД 2-го типу протягом 4 тижнів зменшувало рівень малонового діальдегіду і підвищувало показники супероксиддисмутази. Крім того, він значно покращив співвідношення ранньої та пізньої діастолічної пікової швидкості, зменшував гіпертрофію міокарда, що супроводжувалося зменшенням площі поперечного перерізу кардіоміоцитів [7]. Таким чином, едаравон має терапевтичний потенціал для полегшення діастолічної дисфункції, пов'язаної з діабетичною кардіоміопатією.

Діабетична нейропатія. Окислювальний стрес вважається остаточним загальним шляхом у розвитку діабетичної нейропатії, і фармакологічні втручання, спрямовані на пригнічення виробництва вільних радикалів, показали сприятливий ефект. У дослідженні Saini AK. та співавт. (2007) було показано, що профілактичне (8 тижнів) і лікувальне (2 тижні) лікування едаравоном значно покращило швидкість нервової провідності та ноцицепцію у діабетичних щурів. Зміни в статусі переокисного окислення ліпідів і рівнях антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази та каталази), що спостерігалися у щурів з діабетом, були значно відновлені лікуванням едаравоном [8]. Це дослідження надає експериментальні докази профілактичного та лікувального ефекту едаравону на нервову функцію та окислювальний стрес на тваринній моделі діабетичної нейропатії. Отже, едаравон можна клінічно випробувати для лікування діабетичної нейропатії, оскільки він клінічно використовується у пацієнтів з інсультом [8].

Діабетична нефропатія. Повідомлялося, що едаравон, синтетичний поглинач вільних радикалів, зменшує пошкодження нирок, спричинене ішемією та реперфузією, покращуючи функцію клітин каналців і знижуючи рівень креатиніну в сироватці крові та резистентність ниркових судин. У дослідженні Varatharajan R. та співавт. (2016) вивчався вплив едаравону на нефропатію, спричинену цукровим діабетом у щурів. Лікування едаравоном (10 мг/кг, внутрішньовенно, останні 4 тижні) помітно запобігло розвитку нефропатії у діабетичних щурів шляхом зниження рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові та запобігання структурним аномаліям нирок [9].

Діабетична ретинопатія. Окислювальний стрес відіграє ключову роль у розвитку та прискоренні захворювань сітківки,

включаючи вікову макулярну дегенерацію, глаукому, діабетичну ретинопатію і оклюзію вен сітківки. Надлишок АФК може призводити до функціональних і морфологічних порушень пігментного епітелію сітківки, ендотеліальних клітин і гангліозних клітин сітківки. У дослідженні Masuda T. та співавт. (2017) було показано, що едаравон зменшив апоптозну загибель клітин, ангиогенез, окислювальне пошкодження ДНК і ліпідів у моделях макулярної дегенерації, глаукоми та діабетичної ретинопатії [10].

Yuan D. та співавт. (2014) досліджували захисні ефекти едаравону проти діабетичного пошкодження сітківки у мишей. За результатами досліджено було продемонстровано, що системне введення едаравону може уповільнити прогресування нейропатії сітківки, спричиненої діабетом [11].

Діабетична енцефалопатія. ЦД є фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера і пов'язаний із значною втратою пам'яті. У роботі Pardeshi R. та співавт. (2019) оцінили вплив едаравону на спричинені діабетом ускладнення, подібні до хвороби Альцгеймера. Було показано, що лікування едаравоном покращило реакцію пам'яті діабетичних щурів у порівнянні з нелікованими діабетичними щурами. Крім того, введення едаравону зменшувало окислювальний стрес та експресію білка-передника амілоїду, а також мінімізувало прояви запалення в мозку діабетичних щурів [12]. Прояви діабетичної енцефалопатії та емоційні розлади часто спостерігаються у хворих на ЦД у разі розвитку гострого інсульту. Lv X. та Lu X. (2022) спостерігали 81-го пацієнта із ЦД 2-го типу в поєднанні з мозковим інсультом, серед них 46 пацієнтів отримували едаравон у поєднанні з програмою емоційного менеджменту (основна група). Після проведеного лікування показники рівня глюкозії були нижчими, тоді як показники повсякденної активності та емоційного контролю були вищими в основній групі, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Таким чином, едаравон у поєднанні з програмами управління емоціями може ефективно сприяти процесу одужання пацієнтів із ЦД 2-го типу у поєднанні з мозковим інсультом, одночасно покращуючи їхню негативну психологію та підвищуючи здатність до самоконтролю, що має високий потенціал для клінічного застосування [13].

Ендотеліальна дисфункція. Вважається, що вплив вільних радикалів відіграє значну роль у дисфункції ендотеліальних клітин. Ці ефекти значно посилюються у хворих на ЦД. Виявилося, що застосування едаравону може бути корисним для поліпшення дисфункції ендотеліальних клітин, викликаной гіперглікемією [14]. Антиоксидантна дія едаравону включає посилення вироблення простагліну, пригнічення ліпоксигеназного метаболізму арахідонової кислоти шляхом захоплення гідроксильних радикалів, пригнічення перекисного окислення ліпідів, викликаного алоксаном, і гасіння активного кисню, що призводить до захисту різних клітин, таких як ендотеліальні клітини, від пошкодження активними формами кисню. З клінічної точки зору важливо підібрати відповідний препарат, ефективний для покращення функції ендотелію у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Новий поглинач вільних радикалів едаравон може представляти нове терапевтичне втручання для лікування ендотеліальної дисфункції в умовах атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету або гіпертонії [15].

Цереброваскулярні захворювання при ЦД. Діабетична ангіопатія і ендотеліальна дисфункція є одними з патогенетичних факторів розвитку цереброваскулярних захворювань при ЦД. Посилене утворення реактивної фізіологічної дикарбонільної сполуки метилглюксалу, очевидно, причетне до розвитку діабетичних судинних ускладнень через її глікацію білка та ефект окисного стресу. Повідомлялося, що едаравон демонструє сприятливий вплив на ішемічний інсульт як на тваринах, так і під час клінічних випробувань. За результатами дослідження Li W. та співавт. (2013) було показано, що едаравон захищав ендотеліальні клітини мікросудинного русла головного мозку від ушкоджуючої дії різних метаболічних чинників, зокрема від дії гідроксильних радикалів [16].

При гострих цереброваскулярних захворюваннях внаслідок порушення доставки кисню та кровотоку до мозку часто виникає гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. За допомогою аналізів життєздатності клітин, аналізу морфології та виявлення продукції АФК Silva D. та співавт. (2022) виявили, що едаравон здатен послабити індуковане пошкодження клітин гіпоксією і киснево-глю-

козною недостатністю [17]. У порівнянні з іншими препаратами (перампанел і метформін) едаравон виявився найефективнішим у послабленні подій, спричинених гіпоксією-ішемією, і найбезпечнішим, оскільки він не виявляв значної цитотоксичності, навіть у високих концентраціях, і індукував зниження АФК [17].

Інсульт у хворих на ЦД. Недавні дослідження постулювали зв'язок між окисним стресом і дисфункцією ендоплазматичного ретикулу (ER) при церебральному ішемічному/реперфузійному (I/R) пошкодженні. Цукровий діабет є поширеним серед пацієнтів похилого віку з інсультом і, як припускають, посилює I/R пошкодження мозку, викликаючи окислювальний стрес. На моделі щурів з діабетом Srinivasan K. та співавт. (2012) продемонстрували, що лікування едаравоном (3 і 10 мг/кг) значно зменшило церебральний інфаркт, об'єм набряку мозку та покращило функціональне відновлення неврологічного дефіциту [18]. До клінічного дослідження Zheng J. and Chen X. (2016) було включено 65 послідовних пацієнтів із гострим діабетичним інсультом, з яких 35 були віднесені до групи едаравону (30 мг двічі на день протягом 14 днів), а 30 — до групи без едаравону. Виявилося, що на 14-й день лікування середні показники неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) були нижчими (60 %), а показники повсякденної активності (за індексом Бартел) були в 1,7 рази вищими у пацієнтів, які отримували едаравон, порівняно з контрольною групою [19]. Крім того, частота геморагічної трансформації, розвиток легеневої інфекції, прогресуючий інсульт та епілепсія помітно зменшилися в групі едаравону порівняно з групою без едаравону. Автори дослідження роблять висновок: едаравон є багатообіцяючим нейропротектором проти церебрального ішемічного ураження у хворих на цукровий діабет [19]. Застосування едаравону у жінок з ішемічним інсультом призвело до значного покращення рівню свідомості пацієнок (за шкалою FOUR) та зниження підвищених рівнів неврологічних маркерів (нейронспецифічної енолази — NSE) [20].

Загоєння ран у хворих на ЦД. Великою проблемою в лікуванні хірургічних хворих на ЦД є сповільнене загоєння ран. Причиною цього є декілька патогенетичних ме-

ханізмів — ангіопатія, нейропатія, місцева запальна відповідь, що в свою чергу пригнічує ангіогенез і утворення грануляцій. Крім того, важливим патогенним фактором, що сповільнює загоєння ран при ЦД, є окислювальний стрес. Едаравон є сильним поглиначем вільних радикалів, який пригнічує ефект окисного стресу. У роботі Naito R. та співавт. (2014) було показано, що едаравон посилює експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і прискорює загоєння ран [21]. Було висловлено припущення, що застосування едаравону для видалення АФК у пов'язках для ран може призвести до більш ефективного лікування хронічних ран. Колективом дослідників Fan Y. та співавт. (2019) був розроблений нанокмпозитний гідрогель на основі альгінату та позитивно заряджених наночастинок Eudragit, що містять Едаравон. Наночастинки Eudragit покращили розчинність і стабільність едаравону для максимального поглинання АФК. Було показано, що застосування нанокмпозитного гідрогелю з едаравоном прискорило загоєння ран у діабетичних мишей [22].

Репродуктивна функція у чоловіків.

Цукровий діабет суттєво впливає на чоловічу репродукцію та статеву функцію. У роботі Tsounari P. та співавт. (2012) досліджували спричинену діабетом дисфункцію насінневих пухирців на моделі діабету у щурів та роль антиоксидантів. Було показано, що антиоксиданти (зокрема, едаравон) можуть бути багатообіцяючою додатковою терапією для пацієнтів чоловічої статі з ЦД для полегшення розладів еякуляції, хоча самі по собі не є ефективним лікуванням для пом'якшення безпліддя [23]. Лікування антиоксидантами може стати допоміжним засобом для полегшення розладів еякуляції у пацієнтів чоловічої статі з ЦД 1-го типу [27]. Відомо також, що утворенням активних форм кисню при ЦД є основним фактором ризику тесткулярної дисфункції. В експериментальному дослідженні Tsounari P. та співавт. (2012) було показано, що лікування едаравоном суттєво запобігло зниженню маси тіла, яєчок і епідидиму, спричинені діабетом. Крім того, едаравон значно знижував індуковані діабетом рівні малонового діальдегіду, рівні 8-OHdG, морфологічні пошкодження та кількість апоптичних клітин [24].

Ерекtilьна дисфункція. ЦД є основним фактором ризику розвитку ерекtilьної дисфункції (ЕД). Хоча етіологія індукованої діабетом ЕД є багатофакторною та досі невідомою, активні форми кисню вважаються одним із ключових факторів. В експериментальній роботі Ohmasa F. та співавт. (2011) було показано, що лікування едаравоном значно покращило підвищення індукованих діабетом рівнів малонового діальдегіду, зниження концентрації цГМФ статевого члена, посилення індукованих діабетом скорочень, опосередкованих норадреналіном, і зниження релаксації, опосередкованої ацетилхоліном. Автори дослідження роблять висновок: едаравон зменшує окислювальну дію в кавернозному тілі статевого члена шляхом покращення системи NO-NOS і таким чином частково запобігає розвитку ЕД при ЦД у щурів [25].

Трансплантація острівців підшлункової залози. Сучасні дослідження показують, що едаравон може бути корисним в забезпеченні операцій трансплантації острівців підшлункової залози. Відомо, що кожна така операція потребує кількох трансплантатів для досягнення інсулінонезалежності. Тільки одна третина маси острівця стабільно приживається; однією з причин цього є окислювальний стрес. У дослідженні Nagatani S. та співавт. (2011) було показано, що в післяопераційному періоді у групі щурів, які отримували едаравон, гіперглікемія була полегшена, і 50 % тварин досягли нормоглікемії (<200 мг/дл). Усі щури в контрольній групі залишалися гіперглікемічними (>400 мг/дл). Секреція інсуліну в групі, яка отримувала едаравон, була вищою, ніж у контрольній групі. Морфологічно кількість і розмір β -клітин острівців у групі, яка отримувала едаравон, були більшими, ніж у контрольній групі. Таким чином, введення едаравону в ранній посттрансплантаційний період сприяє приживленню інтрапортально трансплантованих острівцевих клітин [26].

Загалом, основні ефекти едаравону у хворих на ЦД та його ускладнення наведені у табл.1.

Висновки

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який поглинає вільні радикали та пригнічує перекисне окислення

Таблиця 1. Вплив едаравону на перебіг цукрового діабету та його ускладнень

Патологія	Вплив едаравону	Джерело
Діабетична ангіопатія	Знижує систолічний АТ, перекисне окислення ліпідів, рівень супероксиддисмутази і активність каталази	[5]
Діабетична кардіоміопатія	Запобігає серцевій дисфункції та апоптозу в серці щурів. Зменшує гіпертрофію міокарда зі зменшенням площі поперечного перерізу кардіоміоцитів; має потенціал для полегшення діастолічної дисфункції	[6] [7]
Діабетична нейропатія	Покращує швидкість нервової провідності та ноцицепцію, знижує підвищений АТ і периферичний судинний опір уповільнює прогресування нейропатії сітківки, спричиненої діабетом	[8] [11]
Діабетична нефропатія	Зменшує пошкодження нирок, спричинене ішемією та реперфузією, покращує функцію клітин каналців і знижує рівень креатиніну та сечовини в сироватці крові та резистентність ниркових судин	[9]
Діабетична ретинопатія	Зменшує апоптозу загибель клітин, ангіогенез, окислювальне пошкодження ДНК і ліпідів у моделях вікової макулярної дистрофії, глаукоми та діабетичної ретинопатії	[10] [11]
Діабетична енцефалопатія	Покращує пам'ять та зменшує емоційні розлади. Зменшує окислювальний стрес та експресію білка-попередника амілоїду, а також мінімізує прояви запалення мозку	[12] [13]
Ендотеліальна дисфункція	Зменшує дисфункцію ендотеліальних клітин, викликану гіперглікемією. Посилує вироблення простагліцину, пригнічує перекисне окислення ліпідів, що призводить до захисту ендотеліальних клітин від пошкодження активними формами кисню.	[14] [15]
Цереброваскулярні захворювання при ЦД	Захищає ендотеліальні клітини мікросудинного русла головного мозку від ушкоджуючої дії метаболічних чинників. Ослабляє індуковане пошкодження клітин гіпоксією і киснево-глюкозною недостатністю при ЦД	[16] [17]
Інсульт у хворих на ЦД	Зменшує церебральний інфаркт, об'єм набряку мозку та покращує рівень свідомості та функціональне відновлення неврологічного дефіциту. Зменшується частота геморагічної трансформації, розвитку легеневої інфекції, прогресуючого інсульту та епілепсії.	[18] [19] [20]
Загоєння ран у хворих на ЦД	Посилує експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і прискорює загоєння ран. Місцеве застосування у вигляді гелю в пов'язках на рани прискорює загоєння ран	[21] [22]
Репродуктивна функція у чоловіків з ЦД	Може стати допоміжним засобом для полегшення розладів еякуляції і тестикулярної дисфункції у пацієнтів чоловічої статі з діабетом. Зменшує окислювальну дію в кавернозному тілі статевого члена і частково запобігає розвитку ЕД при ЦД	[23] [24] [25] [27]
Стан після трансплантації острівців підшлункової залози	Сприяє приживленню інтрапортально трансплантованих острівцевих клітин підшлункової залози	[26]

Примітки: АТ — артеріальний тиск; ЦД — цукровий діабет; ЕД — еректильна дисфункція.

ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин різних органів.

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє полегшенню тяжкості перебігу ЦД та його ускладнень і покращує результати лікування. На сьогоднішній день більшість наукових досліджень, проведених по вивченню ефектів едаравону були експериментальними. Для

того, щоб дати точну відповідь на поставлене запитання: «Чи стане едаравон новим засобом комплексного лікування цукрового діабету?» — потрібно додатково провести комплексні клінічні дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Література

- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. PMID: 21030723; PMCID: PMC2996922.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020 Oct;14(5):583-600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32248333.
- Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, Hirai M, Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis?. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(1):20-38. doi:10.3164/jcbn.17-62
- Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. К.: Книга-плюс, 2020. 304 с.
- Saini AK, Patel RJ, Sharma SS, H S AK. Edaravone attenuates hydroxyl radical stress and augmented angiotensin II response in diabetic rats. *Pharmacol Res*. 2006 Jul;54(1):6-10. doi: 10.1016/j.phrs.2006.02.003. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16545576.
- Ji L, Liu Y, Zhang Y, Chang W, Gong J, Wei S, Li X, Qin L. The antioxidant edaravone prevents cardiac dysfunction by suppressing oxidative stress in type 1 diabetic rats and in high-glucose-induced injured H9c2 cardiomyoblasts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016 Sep;94(9):996-1006. doi: 10.1139/cjpp-2015-0587. Epub 2016 May 18. PMID: 27376621.
- Wang L, Zeng YQ, Gu JH, Song R, Cang PH, Xu YX, Shao XX, Pu LJ, Luo HY, Zhou XF. Novel oral edaravone attenuates diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy by activating the Nrf2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2022 Apr 5;920:174846. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174846. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35202676.
- Saini AK, Kumar H S A, Sharma SS. Preventive and curative effect of edaravone on nerve functions and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 2007 Jul 30;568(1-3):164-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.016. Epub 2007 Apr 22. PMID: 17521626.
- Varatharajan R, Lim LX, Tan K, Tay CS, Teoh YL, Akhtar SS, Rupeshkumar M, Chung I, Abdullah NA, Banik U, Dhanaraj SA, Balakumar P. Effect of edaravone in diabetes mellitus-induced nephropathy in rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016 Jul;20(4):333-40. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.4.333. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27382349; PMCID: PMC4930901.
- Masuda T, Shimazawa M, Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9208489. doi: 10.1155/2017/9208489. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28194256; PMCID: PMC5286467.
- Yuan D, Xu Y, Hang H, Liu X, Chen X, Xie P, Yuan S, Zhang W, Lin X, Liu Q. Edaravone protect against retinal damage in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e99219. doi: 10.1371/journal.pone.0099219. PMID: 24897298; PMCID: PMC4045952.
- Pardeshi R, Bolshette N, Gadhav K, Arfeen M, Ahmed S, Jamwal R, Hammock BD, Lahkar M, Goswami SK. Docosahexaenoic Acid Increases the Potency of Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor in Alleviating Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease-Like Complications of Diabetes. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 24;10:288. Doi: 10.3389/fphar.2019.00288. PMID: 31068802; PMCID: PMC6491817.
- Lv X, Lu X. Significance of Edaravone Combined with Emotion Management Model in Promoting the Recovery Process and Improving Negative Psychology in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Stroke. *Biomed Res Int*. 2022 Oct 10;2022:8099997. doi: 10.1155/2022/8099997. PMID: 36262976; PMCID: PMC9576390.
- Dong J, Takami Y, Tanaka H, Yamaguchi R, Jingping G, Chun Q, Shuliang L, Shimazaki S, Ogo K. Protective effects of a free radical scavenger, MCI-186, on high-glucose-induced dysfunction of human dermal microvascular endothelial cells. *Wound Repair Regen*. 2004 Nov-Dec;12(6):607-12. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12607.x.
- Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006 Jan;1(1):85-93. doi: 10.2174/157489006775244191. PMID: 18221078.
- Li W, Xu H, Hu Y, He P, Ni Z, Xu H, Zhang Z, Dai H. Edaravone protected human brain microvascular endothelial cells from methylglyoxal-induced injury by inhibiting AGEs/RAGE/oxidative stress. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e76025. doi: 10.1371/journal.pone.0076025. PMID: 24098758; PMCID: PMC3786889.
- Silva D, Rocha R, Correia AS, Mota B, Madeira MD, Vale N, Cardoso A. Repurposed Edaravone, Metformin, and Peramppanel as a Potential Treatment for Hypoxia-Ischemia Encephalopathy: An In Vitro Study. *Biomedicines*. 2022 Nov 25;10(12):3043. doi: 10.3390/biomedicines10123043. PMID: 36551799; PMCID: PMC9775340.
- Srinivasan K, Sharma SS. Edaravone offers neuroprotection in a diabetic stroke model via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Feb;110(2):133-40. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00763.x.
- Zheng J, Chen X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients. *Ir J Med Sci*. 2016 Nov;185(4):819-824. doi: 10.1007/s11845-015-1371-9. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26597952.
- Vdovychenko YP, Loskutov OA, Halushko OA, Trishchynska MA, Dziuba DO, Povietkina TM, Vitiuk AD. Acute ischemic stroke in women: efficacy of the free radical scavenger edaravone. *Wiad Lek*. 2021;74(1):72-76. PMID: 33851591.
- Naito R, Nishinakamura H, Watanabe T, Nakayama J, Kodama S. Edaravone, a free radical scavenger, accelerates wound healing in diabetic mice. *Wounds*. 2014 Jun;26(6):163-71. PMID: 25856217.
- Fan Y, Wu W, Lei Y, Gaucher C, Pei S, Zhang J, Xia X. Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice. *Mar Drugs*. 2019 May 11;17(5):285. doi: 10.3390/md17050285. PMID: 31083588; PMCID: PMC6562986.
- Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Kawamoto B, Hikita K, Muraoka K, Saito M, Sofikitis N, Takenaka A. Impact of antioxidants on seminal vesicles function and fertilizing potential in diabetic rats. *Asian J Androl*. 2017 Nov-Dec;19(6):639-646. doi: 10.4103/1008-682X.186871. PMID: 27748317; PMCID: PMC5676422.
- Tsounapi P, Saito M, Dimitriadis F, Koukos S, Shimizu S, Satoh K, Takenaka A, Sofikitis N. Antioxidant treatment with edaravone or taurine ameliorates diabetes-induced testicular dysfunction in the rat. *Mol Cell Biochem*. 2012 Oct;369(1-2):195-204. doi: 10.1007/s11010-012-1382-z. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22763673.
- Ohmasa F, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Inoue S, Shomori K, Shimizu S, Kinoshita Y, Satoh K. Edaravone ameliorates diabetes-induced dysfunction of NO-induced relaxation in corpus cavernosum smooth muscle in the rat. *J Sex Med*. 2011 Jun;8(6):1638-49. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02238.x.
- Nagatani S, Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hiyama E, Sueda T. Edaravone, a free radical scavenger, promotes engraftment of intraportally transplanted islet cells. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):126-30. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e436. PMID: 20938366.
- Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Shimizu S, Shiomi T, Hikita K, Saito M, Tomita S, Sofikitis N, Takenaka A. Antioxidant treatment ameliorates diabetes-induced dysfunction of the vas deferens in a rat model. *Andrologia*. 2018 Feb;50(1). doi: 10.1111/and.12795. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28224697.

Will edaravone become a new complex treatment for diabetes?

Mankovsky B. M., Halushko O. A.

Abstract

Edaravone is a low molecular weight antioxidant that scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation, thereby reducing oxidative damage to brain cells and other organs. Edaravone is mainly known as an effective agent in the treatment of ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis. The aim: to investigate the possibilities of edaravone in its use in the treatment of patients with diabetes. Materials and methods. To solve the task, a search and analysis of full-text articles was conducted in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key term «edaravone» and «diabetes mellitus» included English-language and Ukrainian-language publications over the past 20 years (from April 2003 to July 2023). Results. A total of 112 publications were identified and analyzed. It was established that edaravone improves the clinical course and can be useful in the treatment and prevention of diabetes and its complications (diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy, cardiomyopathy, etc.). This dictates the need for further clinical studies to study the possibilities of including edaravone in programs for the treatment and prevention of diabetes and its complications.

Key words: diabetes mellitus, edaravone, diabetic neuropathy, angiopathy, cardiomyopathy, nephropathy, complications of diabetes

Вперше виявлений LADA-діабет, ускладнений COVID-асоційованим міокардитом (клінічний випадок)

Саєнко Я. А., Марушко Є. Ю., Кузьменко С. О., Реброва Я. Є.,
Єпішина Д. Д., Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-4-02>

Резюме

З моменту оголошення пандемії COVID-19 у березні 2020 року, було проведено велику кількість досліджень, які вказують на те, що коронавірусна інфекція вражає не лише легені, але й наносить значний та тривалий негативний вплив на інші органи й системи. Наприклад, було доведено асоціацію ковіду та міокардиту. Серцеві прояви можуть бути різноманітними, включаючи міокардит, небезпечні для життя аритмії, гострий коронарний синдром, систолічну серцеву недостатність і кардіогенний шок.

Вірус SARS-CoV-2 також здатний спричиняти пряме пошкодження підшлункової залози, що може погіршити перебіг цукрового діабету та навіть спровокувати маніфестацію автоімунного діабету у осіб, які раніше не хворіли на діабет. Цукровий діабет, одне з найпоширеніших хронічних захворювань у світі, має тісний зв'язок з несприятливим прогнозом у випадку COVID-19.

Ключові слова: LADA діабет, цукровий діабет, гострий міокардит, COVID-19-асоційований міокардит, серцева недостатність, iHЗКТГ-2.

Жінка, 54 років, звернулась до відділення кардіометаболічних захворювань Клініки для дорослих Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у вересні 2022 року зі скаргами на підвищення

рівня глюкози крові та артеріального тиску, виражену задишку при ходьбі, у спокої та під час сну, набряки гомілок, прогресуючу слабкість, що обмежувала її повсякденну активність, відсутність апетиту, схуднення на 3–5 кілограмів.

Саєнко Я. А.,
к. мед. н., провідний
науковий співробітник

Відділ кардіоваскулярної діабетології,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Марушко Є. Ю.,
к. мед. н., завідувач відділення
кардіометаболічних захворювань

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Кузьменко С. О.,
к. мед. н., завідувач відділення
інтенсивної терапії

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Реброва Я. Є.,
інтерн

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Єпішина Д. Д.,
інтерн

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0009-0004-9118-186X>

Маньковський Б. М.,
проф., д. мед. н., член-кор. НАМН України,
завідувач відділу кардіоваскулярної діабетології,

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ;
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Anamnesis vitae: інсульту, інфаркту міокарда не було. Весною 2022 року хворіла на COVID-19.

При огляді: шкірні покриви бліді, сухі, пацієнтка нормостенічної тілобудови, ІМТ 26,6 кг/м², набряки рук та ніг, спостерігається задишка при розмові.

Лабораторні дані: глікемія 19,9 ммоль/л, HbA1c 9,80 %, ШКФ 62 мл/хв/1,73м². С-пептид 2,864 нг/мл, GADA 22,73 Од/мл.

Фізикальне обстеження: АТ 147/72 мм рт. ст. Синусова тахікардія: частота серцевих скорочень 100 уд/хв.

За результатами ЕхоКГ: виражена мітральна недостатність, дифузне зниження скоротливості правого і лівого шлуночків (фракції викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії — 25 %, TAPSE — 11 мм), дилатація обох шлуночків, помірна тристулкова недостатність, невелика легенева гіпертензія, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс.

МРТ серця з внутрішньовенним контрастуванням: зміни міокарду лівого шлуночка неішемічного генезу, обумовлені дифузним гострим міокардитом (Lake Louise 3 критерія), різко знижена систолічна функція лівого шлуночка — фракція викиду 16,2 %, правого шлуночка — фракція викиду 17,5 %, розширені порожнини обох шлуночків, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс.

Діагноз: LADA-діабет, вперше виявлений. Гострий дифузний міокардит (за даними МРТ 02.09.2022). Виражена вторинна мітральна недостатність. Помірна тристулкова недостатність. Невелика легенева гіпертензія. Ексудативний перикардит. Правобічний гідроторакс. Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ст., ризик 3 (високий). Серцева недостатність (СН) II Б зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 25 %). NYHA III.

В статті представлено діагностичний пошук та лікування в умовах палати інтенсивної терапії. Наведений клінічний випадок підкреслює проблему коморбідності захворювань у важких пацієнтів, а також привертає увагу до різноманіття поєднання ускладнень коронавірусної інфекції.

Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA) — це форма цукрового діабету (ЦД) з ознаками як ЦД 1-го типу,

так і ЦД 2-го типу, і тому його також іноді називають ЦД типу 1,5. В Японії використовується синонім «повільно прогресуючий інсулінозалежний діабет 1-го типу» (SPIDDM). Термін Всесвітньої організації охорони здоров'я для LADA — «імунорелевантний діабет, що повільно розвивається». З імунологічної точки зору, LADA-діабет подібний до ЦД 1-го типу, оскільки автоантитіла до бета-клітин острівців Лангерганса присутні, хоча в менших титрах, а імунологічне пошкодження прогресує набагато повільніше, ніж в класичному ЦД 1-го типу. Латентний автоімунний діабет визначається певними генетичними факторами. Як і в ЦД 1-го типу, ризик розвитку LADA найвищий у носіїв певних гаплотипів HLA. Гени HLA кодуєть головні гістосумісні антигени, які мають важливі імунорегуляторні функції, тому не дивно, що LADA-діабет спричинений порушенням в імунній системі. Генетичні локуси, що є притаманними для ЦД 1-го типу, пов'язані з LADA-діабетом. Серед них: головний комплекс гістосумісності MHC, RPTN22, SH2B3 та INS. Тригерами до автоімунної відповіді можуть виступати віруси Коксакі, ентеровіруси, цитомегаловірус, вірус краснухи, грипу В, вірус епідемічного паротиту, а нещодавно SARS-CoV-2 (COVID-19) [1]. Більшість пацієнтів з LADA-діабетом мають позитивний результат хоча б одного автоантитіла до бета-клітин, причому автоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (GADA) є найпоширенішими. С-пептид в основному не виявляється у класичному ЦД 1-го типу, а його рівень у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 2-го типу є нормальним або підвищеним, тоді як у осіб з LADA-діабетом виявляються низькі, але все ще виявлені значення С-пептиду на момент діагностики. Крім того, рівні стимульованого С-пептиду взагалі є вищими у всіх часових точках після проби [2].

Існують дані, що LADA може мати кілька спільних факторів ризику з ЦД 2-го типу, включаючи надмірну вагу, малорухливий спосіб життя, вживання алкоголю та куріння. Ці чинники відомі своїм впливом на інсулінорезистентність, що свідчить про те, що, крім інсулінодефіциту, спричиненого

автоімунним пошкодженням бета-клітин, інсулінорезистентність може відігравати ключову роль у патогенезі LADA. Більше того, це означає, що поява LADA, подібно до ЦД 2-го типу, до певної міри може бути уповільнена за допомогою модифікації способу життя, такої як зменшення ваги та збільшення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок [3].

Основним викликом для лікаря є вміння диференціювати пацієнтів з LADA-діабетом від тих, хто має ЦД 2-го типу. Визначальною ознакою ЦД 2-го типу є відсутність автоантитіл до компонентів бета-клітин, нормальний або часто підвищений рівень С-пептиду натще і після стимуляції, а також відсутність необхідності в інсуліні протягом тривалого періоду. Необхідно розглядати можливість скринінгу на LADA-діабет у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не досягають необхідного глікемічного контролю, незважаючи на призначену цукрознижуючу терапію. Це особливо важливо, якщо пацієнти не мають надлишкової ваги, не мають ознак метаболічного синдрому, або якщо вони чи їх родичі першого ступеня мають інші автоімунні захворювання, зокрема тиреоїдит Хашімото, хворобу Грейвса, целиакію, ревматоїдний артрит [4]. Раннє виявлення LADA-діабету у пацієнтів із ЦД 2-го типу залишається надзвичайно важливим для подальшої тактики лікування. Оскільки автоімунний процес при LADA, здається, протікає повільніше, ніж при класичному ЦД 1-го типу, лікування, яке запобігає руйнуванню β -клітин, є необхідним і має бути реалізовано [5].

За даними International Diabetes Federation у світі налічується 537 мільйонів людей з цукровим діабетом. Оскільки поширеність LADA-діабету серед населення з ЦД 2-го типу становить від 4 до 12 відсотків в залежності від популяції, LADA-діабетом хворіють від 17 до 50 мільйонів осіб. Ймовірно ця кількість хворих зростатиме експоненційно в найближчі роки.

Найбільш частим гострим ускладненням автоімунного діабету є гіпоглікемія, що обумовлено необхідністю застосування інсулінотерапії. Дане ускладнення може супроводжуватись втратою свідомості пацієнта та потребувати допомоги рідних чи навколишнього оточення, із застосу-

ванням підшкірного введення розчину глюкагону, а при потребі і кваліфікованої медичної допомоги з введенням внутрішньовенно 40 % розчину глюкози. Гіпоглікемічна кома та діабетичний кетоацидоз потребують лікування хворого в умовах інтенсивної терапії. Основними хронічними ускладненнями є: мікросудинні ускладнення, такі як нефропатія, нейропатія та ретинопатія. Макросудинні ускладнення включають ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, кардіоміопатію, цереброваскулярні захворювання, включаючи інсульт і транзиторну ішемічну атаку, та захворювання периферичних артерій.

Гострий міокардит є гострим ураженням міокарду запального генезу, що має досить різноманітну етіологію (починаючи від вірусного генезу, закінчуючи автоімунними захворюваннями), та характеризується варіабельним перебігом (від субклінічної симптоматики до фульмінантного перебігу із кардіогенним шоком). Всесвітня організація охорони здоров'я визначає міокардит як запальне захворювання міокарду, діагностоване за встановленими гістологічними, імунологічними, імуногістохімічними та молекулярними критеріями з ендоміокардіальною біопсією, що використовується для встановлення точного діагнозу та потенційної етіології. Проте ендоміокардіальна біопсія в Україні рутинно не використовується для діагностики міокардиту, і пацієнтам можуть встановити діагноз на основі непрямих доказів, а саме: патологічні знахідки під час ехокардіографії або ж проведення магнітно-резонансної томографії серця із внутрішньовенним контрастуванням, що є одним із найточніших методів [6]. Ці дослідження ми і провели нашої пацієнтці. Останні три роки ми все частіше діагностуємо міокардит після перенесеного COVID-19, що згідно даних наукової літератури визнається наслідком прямого вірусного ураження або надмірної імунної відповіді організму. Патогенез розвитку даного ускладнення повністю не з'ясований, але дві основні теорії передбачають пряму роль рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE-2) та гіперімунної відповіді. Вважається, що патофізіологія міокардиту,

пов'язаного з COVID-19, є поєднанням прямої вірусної травми та пошкодження серця внаслідок імунної відповіді. В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників — пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакції первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [7]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази. На початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендоцитозу. Пошкодження міокарда на початкових стадіях захворювання може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування СН. Макрофаги й клітини — натуральні кіллери — посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу — автоімунну. Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10–14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного імунітету) із виробленням специфічних антиміокардіальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів. Крім того, відбувається стимуляція хемотаксису лейкоцитів, що супроводжується їх міграцією у вогнище запалення й адгезією до ендотеліоцитів, порушенням мікроциркуляції і вираженим пошкодженням скоротливого апарату серця. У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в

якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуванням дилатації серця і розвитком хронічної серцевої недостатності. Ознаки запалення в міокарді під час гістологічного дослідження можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця із розвитком фіброзу, як правило, незворотні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП). Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом аутологічних антитіл різних класів. Під дією вірусних частинок відбувається виділення кардіального міозину в кровоплин, що призводить до синтезу аутоантитіл до важкого ланцюга міозину й ураження основного скоротливого білка міокарда, причому цей патологічний процес продовжується навіть після елімінації вірусу з міокарда [8]. Крім цього, описано ще один механізм пошкодження серцевого м'яза при міокардиті, який не пов'язаний із безпосереднім цитотоксичним ефектом вірусів, а реалізується внаслідок гіперпродукції аутоантитіл — так званий «феномен антигенної мімікрії». Цей феномен полягає в тому, що, як уже згадувалося, особливістю деяких вірусів та інших інфекційних агентів є схожість їх антигенної структури з антигенами макроорганізму, зокрема зі структурними елементами серця, це обумовлює перехресну реакцію антитіл із аутологічними тканинами [9]. Феномен антигенної мімікрії лежить в основі вироблення аутоантитіл до різноманітних антигенних структур: КМЦ та інших структурних елементів серця, зокрема міолеми і сарколеми, елементів міжклітинного простору. Той самий механізм відповідає за продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію аутоімунних реакцій клітинного типу [10].

Мета

Провести аналіз клінічного випадку асоціації коронавірусної інфекції з вперше виявленим LADA-діабетом та міокардитом.

Опис клінічного випадку

Жінка 54 років, звернулась зі скаргами на підвищення глюкози крові та артеріального тиску, виражену задишку при ходьбі та у спокої й під час сну, набряки гомілок, прогресуючу слабкість, що обмежувала її повсякденну активність, відсутність апетиту, схуднення на 3–5 кілограмів.

Анамнез захворювання: навесні цього року пацієнтка та уся її родина хворіли на коронавірусну інфекцію, що була підтверджена позитивним ПЛР-тестом. Перебіг захворювання був легкий, і наша пацієнтка та її рідні не потребували госпіталізації. Після цього жінка пережила стрес через особисті обставини, внаслідок чого відмовилась від їжі та схудла на 3–5 кг. Зі слів пацієнтки, задишка з'явилась влітку і поступово прогресувала. Вага до хвороби була 76 кг, ІМТ 27,9 кг/м². В цей період випадково виміряла рівень глікемії глюкометром сусідки та отримала підвищений показник — глюкоза крові натще була 12 ммоль/л. Після чого пацієнтка звернулась до сімейного лікаря за місцем проживання, де їй було призначено метформін 1000 мг 1 раз на добу та препарат сульфонілсечовини гліметірид в дозі 2 мг, але на даній терапії покращення самопочуття не відбулося, наростала задишка та слабкість.

Раніше перенесені будь які гострі та хронічні захворювання пацієнтка заперечувала, що змусило нас, враховуючи дані наукової літератури, задуматись про асоціацію міокардиту з COVID-19. Однак чи пов'язаний LADA-діабет з коронавірусним захворюванням в теперішній час в науковій спільноті триває дискусія та немає однозначних доказів.

При поступленні стан пацієнтки важкий, пульс 104 уд/хв, артеріальний тиск 148/102 мм рт. ст., вага 72 кг, зріст 165 см, ІМТ 26,6 кг/м². Обвід талії 72 см, обвід стегон 97 см. Найвні виражені набряки нижніх кінцівок, шкіра бліда, суха. Також у пацієнтки спостерігались полідипсія та поліурія. Жінка перебувала у депресивному настрої, зневірена у можливості покращення свого стану, плакала. За життєвими показами пацієнтка була терміново госпіталізована до відділення інтенсивної терапії. Було здійснено забір крові (загаль-

ний клінічний та біохімічний аналіз, імунологічне обстеження) та сечі (загальний аналіз сечі та альбумінурія). При поступленні глюкоза 19,9 ммоль/л, HbA1c 9,80 %, що свідчить про декомпенсацію цукрового діабету. В загальному аналізі сечі глюкоза чотири плюси, білок 0,132 г/л, альбумінурія 116 мг/л. Рівень антитіл до GAD65 становив 22,73 Од/мл, при нормі до 17 Од/мл, що вважається позитивним результатом, С-пептид 2,864 нг/мл. На основі вищеперахованих клінічних та лабораторних даних хворій встановлено діагноз LADA-діабет та призначено інсулінотерапію. На час перебування у відділенні інтенсивної терапії — інсулін короткої дії Актрапід НМ з точним дозуванням відповідно до рівня глікемії за допомогою перфузійного пристрою. Після переведення у палату призначена базис-болюсна терапія інсуліном Епайдра перед їжею підшкірно в передню черевну стінку, відповідно до розрахунку ХО та Інсулін Лантус в дозі 16 Од 1 раз на добу підшкірно в передню черевну стінку о 21:00 щоденно з корекцією дози 1 раз в 3–4 дні під контролем лікаря.

З метою верифікації кардіологічного діагнозу проведені електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ). На ЕКГ виявлено ознаки збільшення лівого передсердя, гіпертрофії і перевантаження лівого шлуночка. Під час ЕхоКГ констатовано виражену мітральну недостатність, що була вторинною (Carpentier 3В), а також виявили дифузне зниження скоротливості правого і лівого шлуночків, фракція викиду лівого шлуночка була значно знижена і становила 25 %, також виявили дилатацію обох шлуночків, помірну тристулкову недостатність, невелику легенево-гипертензію.

Отримані результати найбільш ймовірно вказували на міокардит, що потребувало підтвердження методом магнітно-резонансної томографії серця з внутрішньовенним контрастуванням. Було проведено візуалізаційне дослідження із внутрішньовенним контрастом гадовіст 10 мл, дієчою речовиною якого є гадобутрол, що являє собою нейтральний комплекс парамагнітного іона гадолінію (III) з макроциклічним лігандом — дигідрокси-гідроксиметилпропілтетраазаціклододекан-триоцтовою кислотою

(бутролом). Перевагою гадобутролу є те, що він не активує систему комплементу, тому ймовірність розвитку анафілактоїдних реакцій вкрай низька. Результати клінічних випробувань свідчать про відсутність негативного впливу гадобутролу на загальне самопочуття, а також функції печінки, нирок і серцево-судинної системи. При проведенні візуалізаційного дослідження підтвердили зміни міокарду лівого шлуночка неішемічного генезу, що обумовлено дифузним гострим міокардитом (Lake Louise 3 критерій), різко знижену систолічну функцію лівого шлуночка — фракція викиду 16,2 %, правого шлуночка — фракція викиду 17,5 %, розширені порожнини обох шлуночків, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс. При проведенні імуноферментного аналізу крові виявили наявні IgG до SARS-CoV2, що підтвердило перенесену коронавірусну інфекцію у даної пацієнтки.

Отже, діагноз LADA-діабет базується на скаргах хворої, даних анамнезу життя та захворювання, лабораторних показників, таких як виявлення антитіл до GAD65, високі показники глікемії, а кардіологічний діагноз міокардит ґрунтується на детальному з'ясуванні анамнезу життя та захворювання, клінічному огляді, лабораторних результатах і неінвазивних візуалізаційних дослідженнях — ЕхоКГ та МРТ серця з контрастом.

З огляду на важкий стан пацієнтки, обумовлений вперше виявленим LADA-діабетом та бівентрикулярною серцевою недостатністю, для зниження гострого запального процесу у міокарді, відновлення скоротливої здатності шлуночків, зменшення вираженої мітральної недостатності, контролю глікемії пацієнтці розпочато лікування у палаті інтенсивної терапії. Цілодобово проводився моніторинг артеріального тиску, електрокардіограми, частоти серцевих скорочень, сатурації, діурезу, кожні 3 години перевірялись показники кислотно-основного стану та рівень глікемії. Оскільки на цей час все ж таки не проведені масштабні дослідження з приводу лікування ковід-асоційованого міокардиту, то план лікування базувався на протоколах лікування гострого вірусного міокардиту,

але коригувався індивідуально. Було проведено медикаментозне лікування: пульс-терапія метилпреднізолоном 500 мг в/в на добу протягом трьох днів, добутамін в/в 3 мг/кг/хв протягом 3 днів із поступовою відміною, фуросемід 20 мг 4 рази на добу в/в, внутрішньовенне введення інсуліну Актрапід НМ з точним дозуванням відповідно до рівня глікемії за допомогою перфузійного пристрою. У перші дві доби у відділенні інтенсивної терапії показники глікемії були в межах 12,4–16,2 ммоль/л. На третю добу: 8,2–11,3 ммоль/л. Також було проведено два сеанси плазмаферезу. Механізм мембранного каскадного плазмаферезу (МСР) полягає у відокремлює плазми від крові за допомогою мембранного плазмосепаратора, розділення цієї плазми на дві фракції за допомогою вторинного фільтру: одна фракція багата альбуміном, а інша — імуноглобулінами. Пацієнту повертається відфільтрована кров у поєднанні з фракцією плазми, багатою на альбумін. Розчин Рінгера використовується для компенсації втрати об'єму плазми, відфільтрованої у вигляді імуноглобулінів. Також, хворій паралельно проводилась терапія серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка відповідно до останніх європейських протоколів: інгібітор натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 (іНЗКТГ-2) — дапагліфлозин 10 мг 1 раз на добу, β-блокатор 2,5 мг 1 раз на добу вранці, сакубітрин-валсартан 25 мг 2 рази на добу, антагоніст альдостерону спіронолактон (верошпірон) 25 мг 2 рази на добу та таблетований петльовий діуретик торасемід 10 мг 1 раз на добу.

Дапагліфлозин є селективним, високопотужним, зворотним інгібітором натрійзалежного глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2), який відповідає за 90 % реабсорбції глюкози [11]. Завдяки цьому механізму дапагліфлозин збільшує екскрецію глюкози із сечею та знижує рівень глюкози в крові. В Європейському Союзі його спочатку було дозволено як монотерапію або як додаткову комбіновану терапію з іншими цукрознижувальними засобами для лікування ЦД 2-го типу. Але згідно дослідження DEPICT у 2019 році, для пацієнтів із надмірною вагою та ЦД 1-го типу, недостатньо контрольова-

ний високими дозами інсуліну, дапагліфлозин став першим пероральним препаратом, що використовувався для лікування ЦД 1-го типу. Дане рішення ґрунтувалося на результатах двох клінічних досліджень III фази клінічної програми. В дослідженні DEPICT, було продемонстровано, що дапагліфлозин у поєднанні з інсуліном значно знижує глікований гемоглобін, вагу та загальну добову дозу інсуліну у хворих на ЦД 1-го типу. Однак, з 25 жовтня 2021 року це останнє терапевтичне показання було скасовано виробниками фармацевтичної промисловості за погодженням з Європейським агентством з медицини (ЕМА) та Управлінням з регулювання продукції для здоров'я (HPR) через підвищений ризик діабетичного кетоацидозу, який спостерігається в цій субпопуляції. Головним побічним ефектом використання іНЗКТГ-2 у пацієнтів з ЦД 1-го типу є діабетичний кетоацидоз, який виникає у середньому у 1 на 100 пацієнтів. Діабетичний кетоацидоз — гостре, небезпечне для життя ускладнення ЦД, яке характеризується розвитком гіперглікемії, метаболічного ацидозу та важких електролітних порушень. У нирках інгібування НЗКТГ-2 визначає збільшення глюкозурії та зменшення ліполізу з подальшим підвищенням реабсорбції кетонів і рівня кетонів у крові. У підшлунковій залозі внаслідок глюкозурії та через пряму дію на α -клітини підшлункової залози іНЗКТГ-2 спричиняють підвищення рівня глюкагону, що індукує збільшення печінкового ліполізу та кетогенезу. Ранні ознаки та симптоми діабетичного кетоацидозу включають гіперглікемію, виражену спрагу, поліурію, біль у животі, нудоту, блювання, астенію та сонливість. Більш серйозними симптомами є зневоднення, утруднене дихання, сплутаність свідомості та кома.

Хоча призначення іНЗКТГ-2 при LADA-діабеті та ЦД типу 1-го в теперішній час є off-label, на першому місці в даному випадку стояло лікування прогностично несприятливої важкої хронічної серцевої недостатності [12]. Окрім зниження рівня глюкози в крові, іНЗКТГ-2, а саме дапагліфлозин, також посилюють натрійурез — знижують систолічний артеріальний тиск та зменшують масу тіла. Зменшується перед- та постнавантаження лівого шлуночка, покращується метаболізм

міокарда та сповільнюється процес фіброзування. іНЗКТГ-2 пригнічують натрієвий протонний канал (NHE) у кардіоміоцитах, що зрештою призводить до зменшення внутрішньоклітинного кальцію та клітинного пошкодження, що лежить в основі ремоделювання міокарда. Інші ефекти включають збільшення гематокриту та зниження маси тіла [13]. Користь застосування дапагліфлозину для серця та нирок не залежить виключно від ефекту зниження рівня глюкози в крові та не обмежується лише пацієнтами з ЦД, як було доведено в дослідженнях DAPA-HF та DAPA-CKD [14]. Дапагліфлозин поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі в плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника швидкості клубочкової фільтрації. Таким чином, у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозин має низьку здатність викликати гіпоглікемію. Крім того, даний препарат не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію.

Дослідження DAPA-HF продемонструвало переваги дапагліфлозину у лікуванні встановленої серцевої недостатності, показавши, що препарат не лише суттєво зменшує ризик прогресування серцевої недостатності або серцево-судинної смерті, але й покращує клінічний перебіг, зменшує вираженість симптомів серцевої недостатності у 4744 пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [15]. Настанова Американського кардіологічного коледжу ведення хворих з серцевою недостатністю (ACC Clinical Pathway in HF) наразі рекомендує дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу для зниження ризику госпіталізації у дорослих із ЦД 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями (або з кількома факторами ризику), а також для зниження ризику госпіталізації у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. У жовтні 2020 року Асоціація серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC) випустила оновлені рекомендації щодо використання інгібіторів НЗКТГ-2

у пацієнтів із серцевою недостатністю на основі даних нових клінічних досліджень. Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні події (DECLARE) — це міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження, що проведене для визначення впливу дапагліфлозину у порівнянні з плацебо на серцево-судинні результати, при додаванні до поточної базової терапії. Усі пацієнти мали ЦД 2-го типу та інші, щонайменше два, додаткові фактори ризику серцево-судинних захворювань (вік ≥ 55 років для чоловіків або ≥ 60 років для жінок і одне або кілька з таких станів, як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія або тютюнопаління) або ж встановлені серцево-судинні захворювання. Первинними комбінованими кінцевими точками був час до першого виникнення одного з таких наслідків як серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда або ішемічний інсульт (великі несприятливі серцево-судинні події (MACE) і час до першої події, що включає в себе госпіталізацію через серцеву недостатність або серцево-судинну смерть). Вторинними кінцевими точками була ниркова комбінована кінцева точка та смерть через будь-яку причину. Дапагліфлозин у дозуванні 10 мг продемонстрував значимі переваги в порівнянні з плацебо у запобіганні госпіталізації через серцеву недостатність або серцево-судинної смерті. Ще одним величезним кроком уперед є результати дослідження DAPA-CKD, які підтверджують безпеку дапагліфлозину у пацієнтів із ШКФ більше 25 мл/хв/1,73 м² [15]. Отже, іНЗКТГ-2 є одними з найновіших та найефективніших препаратів для лікування серцевої недостатності у пацієнтів з або без ЦД.

Після проведеного лікування у відділенні кардіометаболічних захворювань стан пацієнтки стабілізувався. Жінка відмітила покращення самопочуття та настрою, зменшилась задишка та набряки на нижніх кінцівках. Зважаючи на декомпенсовану серцеву недостатність, очікувана тривалість життя пацієнтки не була значною, проте правильно підібрана терапія СН та цукрознижуюча терапія допомогли покращити якість життя. Через дев'ять місяців з моменту виписки зі

стаціонару наша пацієнтка виконує свою повсякденну роботу, яка раніше була неможливою через стан здоров'я, не відмічає задишку, її не турбують набряки та слабкість. Показники глікемії в межах 5,2–8,2 ммоль/л, глікований гемоглобін 7,28 %. Нажаль, за даними ехокардіографії, фракція викиду збільшилась незначно — до 32 %, проте правильно підібрана терапія та дотримання всіх рекомендацій лікарів дозволяє жити достатньо якісним життям.

Висновки

На наш погляд, даний клінічний випадок є цікавим з огляду на поєднання важких ускладнень коронавірусної інфекції, таких як гострий міокардит та вперше виявлений LADA-діабет. Наразі ми не маємо чіткого протоколу ведення таких хворих, тому наше лікування базувалося на результатах клінічних досліджень, новітніх даних наукової літератури та нашому практичному досвіді. Проведене комплексне лікування дозволило суттєво зменшити показники глікемії, позитивно вплинути на перебіг серцевої недостатності, значно покращити самопочуття та якість життя пацієнтки.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Література:

1. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):p.674-686.
2. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2019;10:p.320.
3. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): diagnosis, prevalence, and clinical approach. *Diabetes Voice.* 2018;63(1):p.21-23.
4. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):p. 843-52.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):p.546-550.
6. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17:p.1463–71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387246>.
7. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):p.68-78.

8. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 82. – P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
9. Gutierrez F.R., Sesti-Costa R., Silva G.K. et al. Regulation of the immune response during infectious myocarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 187–200. doi: 10.1586/14779072.2014.879824.
10. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 82. – P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
11. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):p.761–772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
12. Ghosh RK, Ghosh GC, Gupta M, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):p.1790–1796. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.038.
13. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):p.587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
14. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020;41(24):p.2379–2392.
15. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):p.90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

LADA-diabetes complicated by COVID-associated myocarditis detected for the first time (clinical case)

Sayenko Ya. A., Marushko Ye. Yu., Kuzmenko S. O., Rebrova Ya. Ye., Epishina D. D., Mankovsky B. M.

Abstract

Since the announcement of the COVID-19 pandemic in March 2020, a large number of studies have been conducted indicating that coronavirus infection not only affects the lungs but also has a significant and prolonged negative impact on other organs and systems. For example, an association between coronavirus infection and myocarditis has been proven. Cardiac manifestations can vary and include myocarditis, life-threatening arrhythmias, acute coronary syndrome, systolic heart failure, and cardiogenic shock. The SARS-CoV-2 virus is also capable of directly damaging the pancreas, which can worsen the course of diabetes and even trigger the onset of autoimmune diabetes in individuals who were previously not diabetic. Diabetes, one of the most prevalent chronic diseases in the world, is strongly associated with a poor prognosis in the case of COVID-19.

Keywords: latent autoimmune diabetes in adults (LADA), diabetes mellitus, acute myocarditis, COVID-19-associated myocarditis, heart failure, SARS-CoV-2-induced pancreatic damage, inhibitors SGLT2

УДК 616-056.257-02:613.844

Вплив припинення куріння на збільшення маси тіла пацієнтів

Лагода Д. О.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-4-03>

Резюме

Зв'язок між курінням і ожирінням є складним і до кінця не вивченим, а опубліковані дослідження дали суперечливі результати. Збільшення маси тіла (МТ), пов'язане з припиненням куріння, значною мірою пояснюється збільшенням споживання енергії та зменшенням їх витрат. За дизайном у дослідженні прийняло участь 68 пацієнтів, які планували кинути курити. Дослідження проводилось у рамках соціального проекту «Школа діабету та надмірної маси тіла» міського центру здоров'я у місті Одеса. Згідно до дизайну дослідження всі пацієнти були готові до відмови від куріння. При розподілі пацієнтів на групи ми мали рівноцінний розподіл щодо антропометричних показників та показників компонентного складу тіла. Середнє значення серед обстежених пацієнтів відповідає діагнозу «надлишкова маса тіла» (НадМТ). Пацієнти були розділені на групи згідно до готовності впроваджувати ті чи інші зміни у повсякденне життя. Після проведення змін протягом періоду спостереження пацієнти основної групи набули змін, а саме індекс маси тіла (ІМТ) змінився з $27,80 \pm 1,72$ кг/м² на $26,90 \pm 0,59$ кг/м², знизився відсоток жирової маси тіла з $32,55 \pm 1,05$ % на $30,01 \pm 0,51$ % ($p < 0,05$) та рівень вісцерального жиру з $11,66 \pm 0,98$ до $10,11 \pm 0,76$ умовних одиниць (УО). Окрім цього пацієнти основної групи за 3 місяці спостереження збільшили відсоток м'язової маси тіла з $30,11 \pm 0,69$ % до $31,34 \pm 0,59$ %. Пацієнти основної групи мали позитивну динаміку згідно до опитувальника SF-36 впродовж спостереження, найбільш позитивні зміни відмічались у параметрах: фізичного функціонування (PF) з $59,12 \pm 1,31$ бали на $64,11 \pm 1,46$ ($p < 0,05$); загальний стан здоров'я (GH) з $62,19 \pm 2,83$ до $68,15 \pm 2,46$; життєва активність (VT) з $58,92 \pm 1,72$ до $65,56 \pm 1,29$ бали ($p < 0,05$); рольове функціонування обумовлене емоційним станом (RE) $62,91 \pm 2,81$ до $67,49 \pm 2,15$ бали. Інші показники, також, мали позитивну динаміку, проте не таку значну.

Ключові слова: куріння, припинення куріння, ожиріння, надлишкова маса тіла, якість життя пацієнта.

Актуальність

Куріння і надлишкова маса тіла (НадМТ) та ожиріння є серйозними проблемами для охорони здоров'я, і поширеність обох захворювань зростає у всьому світі. Куріння підвищує ризик раку, респіраторних і серцево-судинних захворювань і є основною причиною смерті [1]. Ожиріння займає п'яте місце серед причин смерті в усьому світі. У 44 % пацієнтів із НадМТ або ожирінням коморбідним захворюванням є цукровий діабет (ЦД), а у 23 % — ішемічна хвороба серця [2, 3]. Фремінгемське дослідження показало, що очікувана тривалість життя курців із ожирінням приблизно на 13 років менша, ніж тих, хто не курить, та має нормальний індекс маси тіла (ІМТ) [4].

Понад 80 % курців хочуть кинути курити, але лише 33 % намагаються це зробити [5, 6]. З тих, хто намагається кинути курити, 75–80 % починають знову протягом перших шести місяців [7]. Залежність є основною причиною того, що курці не можуть кинути курити. Однак, занепокоєння щодо збільшення маси тіла (МТ) є незалежним чинником, який змушує курців не кидати курити, особливо це стосується молодих жінок [8]. Крім того, загальне уявлення про те, що ку-

риють, але лише 33 % намагаються це зробити [5, 6]. З тих, хто намагається кинути курити, 75–80 % починають знову протягом перших шести місяців [7]. Залежність є основною причиною того, що курці не можуть кинути курити. Однак, занепокоєння щодо збільшення маси тіла (МТ) є незалежним чинником, який змушує курців не кидати курити, особливо це стосується молодих жінок [8]. Крім того, загальне уявлення про те, що ку-

Лагода Д. О., к. мед. н.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії,
Одеський національний медичний університет,
Одеса, Україна

ріння може захистити від розвитку НадМТ або ожиріння, є поширеною причиною початку куріння серед підлітків [9].

Зв'язок між курінням і ожирінням є складним і до кінця не вивченим, а опубліковані дослідження дали суперечливі результати. У той час як деякі дослідження не показали істотного зв'язку між статусом куріння та ІМТ [10], інші припустили, що куріння може бути пов'язане зі зниженням ІМТ [11], а припинення куріння — зі збільшенням ІМТ [12].

Встановлено, що відмова від куріння пов'язана зі значними перевагами для пацієнта щодо виникнення серцево-судинних захворювань, але також пов'язаний зі значним збільшенням МТ. Наприклад, Tian та співавт. повідомляють, що люди, які кинули курити, збільшили МТ мінімум на 2,6 кг за 6 років, у порівнянні із тими, хто продовжував курити [13]. Однак, важливо зазначити, що ризик передчасної смертності, який пов'язаний із збільшенням МТ внаслідок відмови від куріння набагато нижчий, ніж рівень смертності, який пов'язаний із продовженням куріння [14]. Тим не менш, збільшення МТ після припинення куріння викликає серйозним занепокоєнням у клініцистів всього світу [15]. Вищезазначене може негативно вплинути на зусилля щодо припинення куріння, особливо в осіб, які вже мають НадМТ або ожиріння [15, 16] або проблеми з вагою.

Збільшення МТ, пов'язане з припиненням куріння, значною мірою пояснюється збільшенням споживання енергії та зменшенням її витрат [14]. Дослідження, які вивчали поєднання відмови від куріння та традиційні заходи щодо обмеження споживання калорій (використання заміників їжі або низькокалорійні дієти) мали неоднозначні результати щодо змін МТ [17]. Крім того, існує занепокоєння, що суворе обмеження калорійності їжі може стати перешкодою для людини при спробах відмовитися від куріння [14, 18, 19]. Проте ці дані не точні, деякі дослідники вважають, що поєднання програм щодо зниження МТ разом із відмовою від куріння можуть мати позитивні короткострокові перспективи (<3 місяців) [17].

Дані досліджень свідчать про те, що люди, які кинули курити, почуваються краще та здат-

ні краще контролювати свою МТ, якщо вони є фізично активними [16, 20]. Фізична активність і покращення харчових звичок, ймовірно, матимуть сприятливий вплив на здоров'я незалежно від змін у вазі тіла.

Недавній Кокранівський огляд показав короткострокову ефективність від фармакологічного лікування збільшення МТ у пацієнтів, які кидають курити, але тривалість цієї терапії та які саме фармакологічні препарати застосовувати залишається дискусійним питанням [21, 22]. Тобто, ці дані показують, що фармакотерапія затримує, але не запобігає збільшенню МТ після припинення лікування.

При веденні пацієнтів, які намагаються кинути курити, необхідно усвідомлювати ризик збільшення МТ на рівні пацієнта та на рівні медичних працівників. Користь для здоров'я від припинення куріння у разі перевищує можливу шкоду від збільшення МТ. Однак, на сьогодні, недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-який окремий тип втручання для запобігання збільшенню МТ на тлі припинення куріння.

Тому, **метою** нашого дослідження було дослідити вплив припинення куріння на збільшення маси тіла пацієнта та можливі шляхи профілактики розвитку надлишкової маси тіла або ожиріння у таких пацієнтів.

Матеріали та методи

За дизайном у дослідженні прийняло участь 68 пацієнтів, які планували кинути курити. Дослідження проводилось у рамках соціального проекту «Школа діабету та надмірної маси тіла» міського центру здоров'я у місті Одеса.

З 68 пацієнтів більшість були чоловіки, а саме 43 (63,24 %) та 25 жінок (36,76 %). Середній вік пацієнтів склав 34,14±2,15 років. Переважна більшість пацієнтів планували кинути курити традиційні цигарки, а саме 55 (80,88 %) пацієнтів, та лише 13 (19,12 %) хотіли покинути курити електронні девайси для куріння із вмістом тютюну.

Дослідження проводилось за критеріями включення / виключення, де критеріями включення були: підписання інформованої добровільної згоди на участь у дослідженні, куріння щонайменше 100 цигарок на рік.

Діагноз ожиріння встановлювався згідно до рекомендацій NICE щодо ведення пацієнтів із ожирінням [23]. За ожиріння приймали ІМТ $<30 \text{ кг/м}^2$, надлишкова маса тіла (НадІМТ) — ІМТ $25\text{--}29,99 \text{ кг/м}^2$, здорова маса тіла — ІМТ $18,5\text{--}24,99 \text{ кг/м}^2$.

Дане дослідження відповідає Гельсінській декларації. Дослідження проведено згідно з протоколом №18 засідання комісії з етики та біоетики Одеського національного медичного університету від 18 травня 2020 року.

Всім пацієнтам на початку дослідження було запропоновано пройти антропометричне дослідження, обчислення індексу маси тіла, вимірювання вмісту жирової маси тіла, м'язової маси тіла та вісцерального жиру методом біоемпідансометрії (БЕІ).

Виключалися випадки збільшеного ІМТ за рахунок м'язової маси, а також випадків надмірної маси вісцерального жиру при нормальному ІМТ.

Після проведення вимірювання вказаних вище параметрів, пацієнтів за їх бажанням було розділено на три групи. Основна група — пацієнти, які покидали курити та на тлі цього застосовували поведінкові заходи щодо профілактики збільшення ІМТ. Група порівняння, пацієнти, які курили цигарки, та, поки що не були готові відмовитися від цієї звички та були згодні перейти на електронні девайси для куріння, які не містили нікотину, та контрольна група, пацієнти, які покидали курити та продовжували звичний спосіб життя.

Окрім цього, пацієнтам проводилось анкетування щодо оцінки якості життя за допомогою стандартизованого опитувальника SF-36. Опитувальник SF-36 складався з 36 питань у 8 сферах: PF; RP, обмеження у виконанні щоденної активності, що пов'язане з проблемами здоров'я; GH; інтенсивність болю (BP); SF, обмеження в соціальній активності у зв'язку з фізичними або емоційними проблемами; емоційне функціонування (RE), обмеження звичайної активності, що пов'язане з емоційними проблемами; VT (рівень енергії, наявність втомлюваності); оцінка психічного здоров'я (MH). На доповнення до вказаних сфер використовувались дві шкали: фізичний компонент здоров'я (PCS) і психологічний компонент здоров'я (MCS) [24].

Під поведінковими заходами нами було застосовано модифікація способу життя (правильні харчові звички та раціональна фізична активність) з елементами когнітивної поведінкової терапії (КПТ), яка проводилась у рамках «Школи діабету». Пацієнтам рекомендувалося їсти 3 рази на день із проміжками у 3–4 години, між прийомами їжі дозволялась тільки пити воду, останній прийом їжі — щонайменше за 3 години до сну. Харчування повинно бути різноманітним та, при розробці індивідуалізованих підходів до харчування, враховувались побажання пацієнта, його розпорядок дня та інші особливості. Щодо фізичної активності: пацієнт повинен був бути фізично активним щонайменше 150 хвилин на тиждень додатково до повсякденної фізичної активності та проходити щонайменше 4500 кроків на день. Кількість кроків на день вимірювались за допомогою крокоміра на смартфоні пацієнта.

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) для відмови від куріння зосереджена на зміні реакції людей на їх бажання курити. Це відбувається через зміну думок та поведінки. А зміна думок, в свою чергу, відбувається шляхом визначення недоцільних шляхів мислення, які призводять до куріння, а потім вивчення більш ефективних моделей. Вивчення альтернативної поведінки передбачає визначення функцій, які виконує куріння, і заміну куріння іншими способами поведінки, які виконують ту саму функцію. Крім того, поведінковий тренінг усвідомленості та навичок регулювання емоцій може допомогти впоратися з особливо сильними потягами.

Методи КПТ для відмови від куріння включають:

- тренування уважності пацієнта;
- самоконтроль;
- когнітивне обмеження;
- функціональний аналіз;
- емоційну регуляцію;
- тренування толерантності до імпульсів.

Статистичний аналіз

У дослідженні використовували дисперсійний, кореляційний, регресійний, дискримінаційний методи аналізу. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм Microsoft excel 2020.

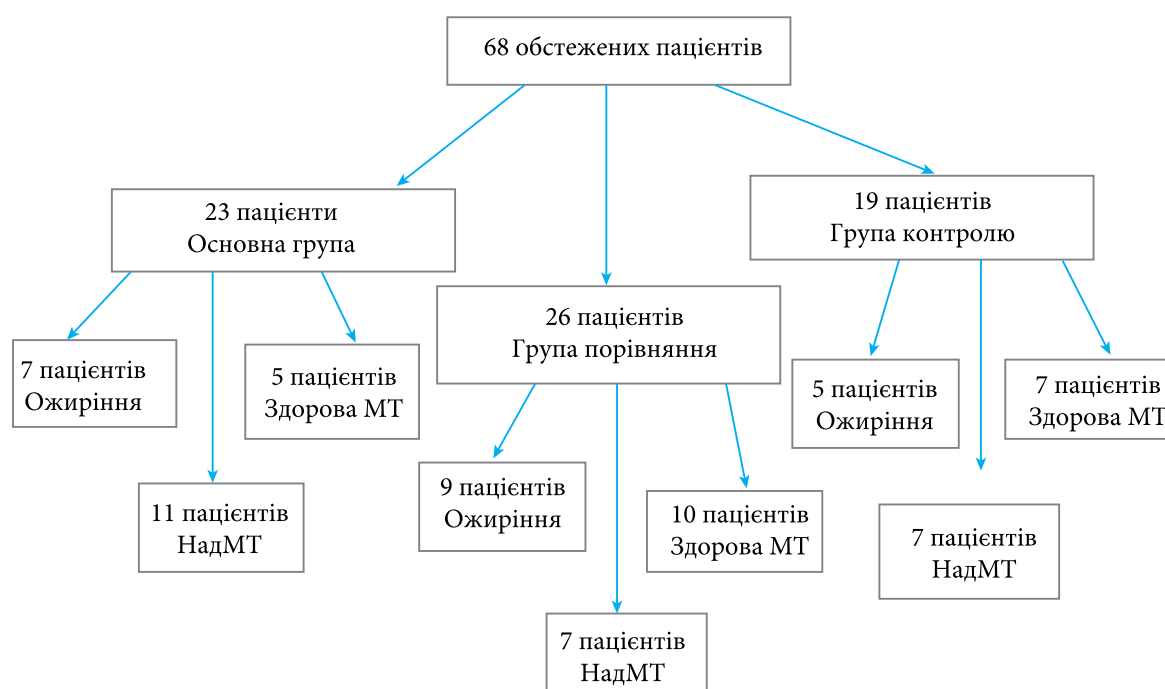


Рис. 1. Дизайн дослідження

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Дескриптивні (описові) характеристики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі, були подані медіаною та середнім значенням (показниками положення). При порівняльному аналізі незалежних груп використовували критерій Стьюдента для непарних вибірок (при дотриманні умов гомоскедастичності та нормальному розподілі даних) і критерій Манна–Уїтні (для гетероскедастичних даних з іншим типом розподілу).

Результати

Згідно до дизайну дослідження всі пацієнти були готові до відмови від куріння. На початку дослідження було проведено антропометричне обстеження 68 осіб (табл. 1). Нагадаємо, що з 68 пацієнтів більшість були чоловіки, а саме 43 (63,24 %) та 25 жінок (36,76 %). Середній вік пацієнтів склав $34,14 \pm 2,15$ років.

Таблиця 1. Антропометричне обстеження пацієнтів

Група	ІМТ, кг/м ²	Жирова маса, %	М'язова маса, %	Вісцеральний жир, УО
Основна	$27,80 \pm 1,72$	$32,55 \pm 1,05$	$30,11 \pm 0,69$	$11,66 \pm 0,98$
Порівняння	$29,12 \pm 2,14$	$32,65 \pm 1,46$	$29,35 \pm 1,13$	$12,01 \pm 0,84$
Контроль	$28,41 \pm 0,67$	$31,28 \pm 2,96$	$30,15 \pm 0,67$	$11,37 \pm 0,74$

З таблиці 1 видно, що при розподілі пацієнтів на групи ми мали рівноцінний розподіл щодо антропометричних показників та показників компонентного складу тіла. Середнє значення серед обстежених пацієнтів відповідає діагнозу «надлишкова маса тіла». Більш детальний розподіл пацієнтів згідно до наявного ожиріння, надлишкової маси тіла та здорової маси тіла представлено на рисунку 1.

Як було зазначено, у дизайні дослідження пацієнтам було запропоновано різні алгоритми дій в залежності від їх готовності до змін, а саме основна група ($n=23$) — пацієнти, які покидали курити та на тлі цього застосовували поведінкові заходи щодо профілактики збільшення МТ; група порівняння ($n=26$) — пацієнти, які курили традиційні цигарки та, поки що, не були готові відмовитися від цієї звички та були згодні перейти на електронні девайси для куріння, які не містили нікотину та контрольна група ($n=19$) — пацієнти, які кидали курити та продовжували звичний спосіб життя.

Таблиця 2. Показники якості життя у обстежених пацієнтів

Показник, бали	Група		
	Основна	Порівняння	Контрольна
PF	59,12±1,31	61,70±2,19	60,51±1,69
RP	52,36±1,97	52,25±2,34	51,97±1,44
BP	73,21±3,15	72,90±2,43	71,99±2,57
GH	62,91±2,83	61,34±2,90	62,43±2,73
VT	58,92±1,72	57,43±2,20	58,12±1,98
SF	60,14±2,11	62,71±1,69	61,33±2,17
RE	62,91±2,81	62,52±3,96	61,56±2,45
MH	59,41±1,97	60,81±2,24	59,88±1,76

Примітки: PF — фізичне функціонування; RP — обмеження у виконанні щоденної активності, що пов'язане з проблемами здоров'я; GH — загальний стан здоров'я; BP— інтенсивність болю; SF — обмеження в соціальній активності у зв'язку з фізичними або емоційними проблемами; RE — емоційне функціонування, обмеження звичайної активності, що пов'язане з емоційними проблемами; VT — рівень енергії, наявність втомлюваності; MH — оцінка психічного здоров'я.

Пацієнти на початку дослідження пройшли анкетування щодо оцінки якості життя за допомогою опитувальника SF-35. Дані наведено у таблиці 2.

З таблиці 2 видно, що пацієнти всіх групи мали схожі показники щодо оцінки якості життя. Тож, групи були співставні за цими показниками.

Згідно до дизайну дослідження пацієнтам були запропоновані різні підходи до способу життя під час припинення куріння. Пацієнти підтримували зв'язок із лікарем впродовж 3 місяців та один раз на

місяць відвідували дослідницький центр задля контролю антропометричних змін та оцінки якості життя.

Динаміка зміни антропометричних показників та зміни компонентного складу тіла представлено на рисунку 2.

На рисунку 2 видно, що пацієнти основної групи набули змін, а саме ІМТ змінився з $27,80 \pm 1,72$ кг/м² на $26,90 \pm 0,59$ кг/м², знизився відсоток жирової маси тіла з $32,55 \pm 1,05$ % на $30,01 \pm 0,51$ % ($p < 0,05$) та рівень вісцерального жиру з $11,66 \pm 0,98$ до $10,11 \pm 0,76$ УО. Окрім цього пацієнти основної групи за 3 місяці

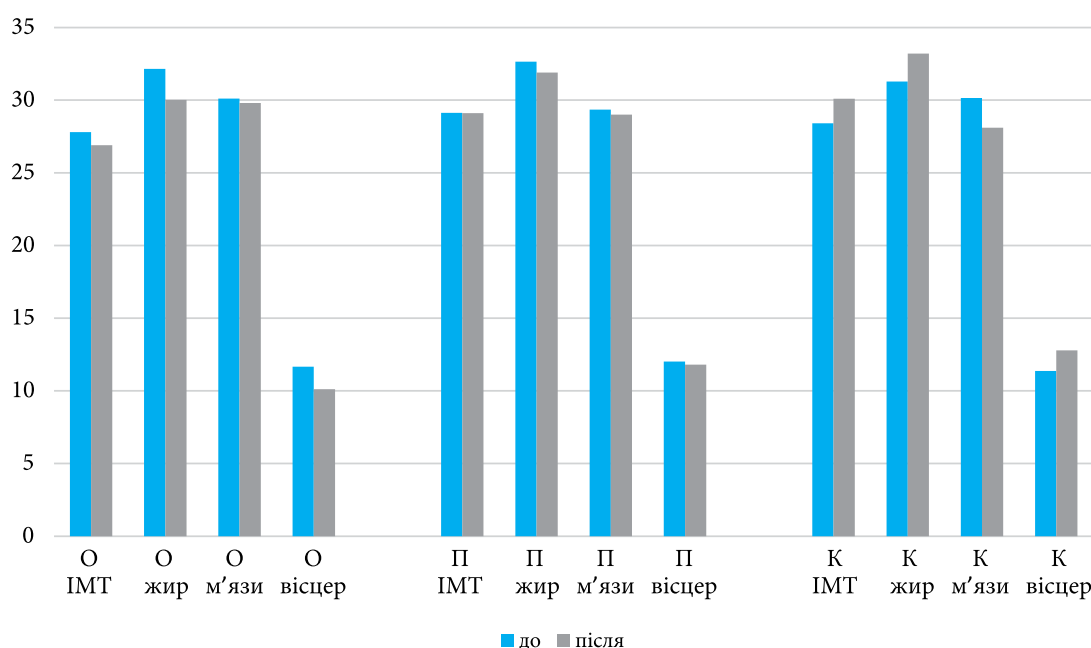


Рис. 2. Динаміка антропометричних змін за період спостереження пацієнтів

Примітки: O — основна група; P — група порівняння; K — група контролю.

спостереження збільшили відсоток м'язової маси тіла з $30,11 \pm 0,69$ % до $31,34 \pm 0,59$ %.

Пацієнти групи порівняння мали більш менш сталі показники, які мали незначні зміни. Натомість пацієнти групи контролю, які кинули курити, але не змінили спосіб життя набули достовірного збільшення ІМТ за 3 місяці спостереження з $28,41 \pm 0,67$ кг/м² на $31,24 \pm 0,59$ кг/м² ($p < 0,05$) тобто середнє значення змінилось із діагнозу НадМТ на ожиріння 1 ступеню. Рівень вісцерального жиру також змінився з $11,37 \pm 0,74$ УО на $12,01 \pm 0,52$ УО, що є поганим прогностичним критерієм.

Зміни щодо якості життя обстежених пацієнтів представлені на рисунку 3.

Розберемо більш детально результати опитувальника SF-36. Пацієнти основної групи мали позитивну динаміку впродовж спостереження, найбільш позитивні зміни відмічались у параметрах: фізичного функціонування (PF) з $59,12 \pm 1,31$ бали на $64,11 \pm 1,46$ ($p < 0,05$); загальний стан здоров'я (GH) з $62,19 \pm 2,83$ до $68,15 \pm 2,46$; життєва активність (VT) з $58,92 \pm 1,72$ до $65,56 \pm 1,29$ бали ($p < 0,05$); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE) $62,91 \pm 2,81$ до $67,49 \pm 2,15$

бали. Інші показники, також, мали позитивну динаміку проте не таку значну.

У пацієнтів групи порівняння, які відмовились від модифікації способу життя, зміни залишалися більш менш сталими та, за суб'єктивним сприйняттям власного життя, пацієнти не відчули значної зміни у ньому.

Згідно до опитувальника SF-36 у пацієнтів групи контролю знизилась якість життя особливо у перший місяць припинення куріння. Через 3 місяці спостереження показники якості життя у пацієнтів контрольної групи наблизились до цифр, які ми мали на початку дослідження. Також, необхідно відмітити, що впродовж трьох місяців з 19 пацієнтів контрольної групи 6 повернулися до куріння, що складає 31,60 % спостережуваних.

Обговорення

Згідно до ряду досліджень збільшення МТ, пов'язане з відмовою від тютюну, значною мірою пов'язане зі збільшенням споживання енергії та зменшенням її витрат. Курці набирають МТ після того, як кидають курити, головним чином через усунення впливу

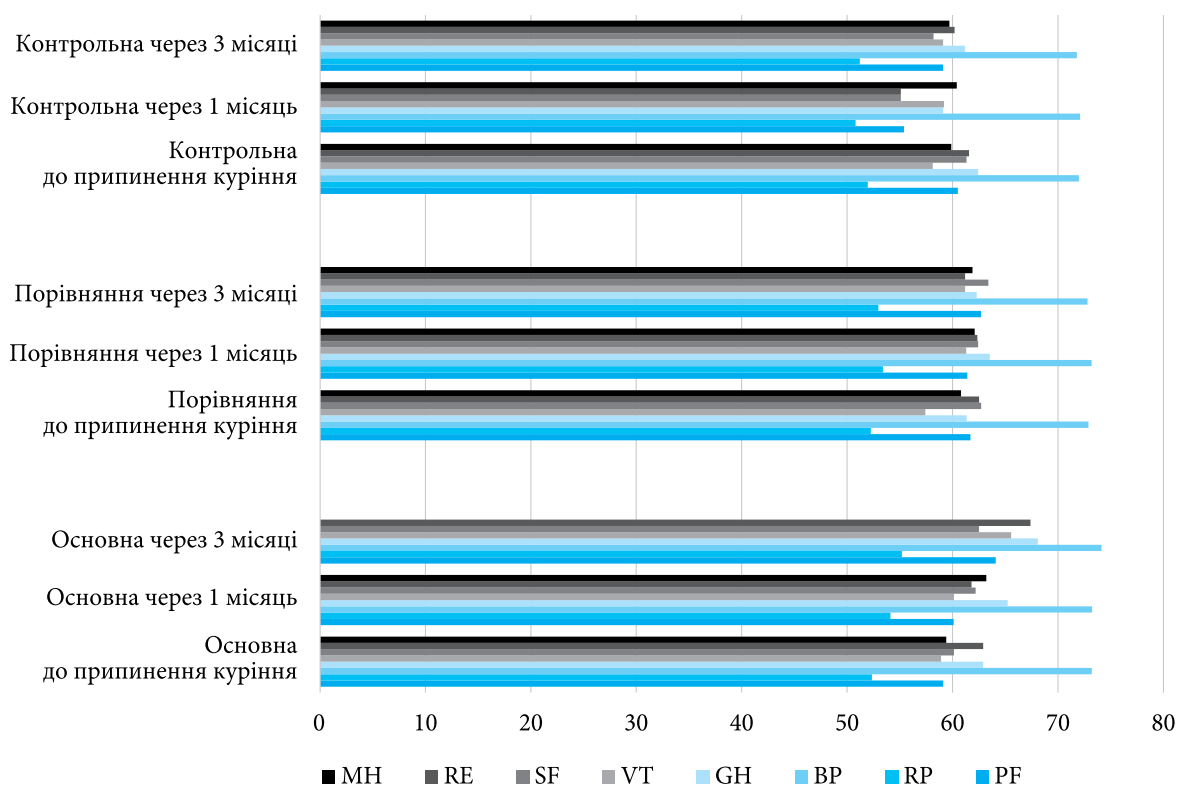


Рис. 3. Динаміка змін якості життя впродовж дослідження

нікотину на центральну нервову систему [25, 26, 27]. Деякі курці також намагаються впоратися з абстиненцією нікотину, замінюючи їжу замість куріння «з рук до рота», що може призвести до збільшення споживання калорій [25, 28].

Ми знайшли підтвердження цієї гіпотези у нашому дослідженні, а саме пацієнти, які припиняли курити та не застосовували ніякі методи контролю МТ збільшили свою МТ. Проте, у нашому дослідженні було встановлено, що КПТ має позитивний вплив на припинення куріння та запобігає збільшення МТ пацієнтів. А саме пацієнти, які зазнали модифікації способу життя на тлі КПТ у 100 % не повернулися до куріння та знизили ІМТ у середньому на $0,9 \text{ кг/м}^2$. Натомість пацієнти, які кинули курити без будь-яких супровідних заходів, збільшили ІМТ з $28,41 \pm 0,67 \text{ кг/м}^2$ до $31,24 \pm 0,59 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$).

Окрім цього є припущення, що раптове зниження рівня глюкози в крові у багатьох людей протягом перших 3 днів після припинення куріння може призвести до загальних симптомів відміни, таких як головний біль, запаморочення та тяга до солодкого, що, у свою чергу, може призвести до переїдання у спробі впоратися з цими симптомами [25, 28]. Дослідження нейробіології нікотинової залежності та абстиненції проливають світло на проблему збільшення ваги після припинення. Зокрема, взаємозв'язок між нікотиновою залежністю та нейронними механізмами винагороди може віддзеркалювати аналогічні нейронні мережі, задіяні в певній харчовій поведінці. Насправді харчова залежність, здається, активує подібні шляхи винагороди в мозку, як і куріння [29].

Модифікація способу життя разом із КПТ у нашому дослідженні показало 100 % ефективність щодо припинення куріння та утримання сталої маси тіла пацієнтів протягом 3 місяців спостереження.

Численні дослідження показали, що вирішення модифікація способу життя стосовно контролю МТ значно покращує припинення куріння порівняно зі стандартними методами припинення куріння [30, 31, 32]. Ряд досліджень показали короточасний ефект від втручання щодо зниження МТ, як описано в трьох систематичних оглядах [33, 34, 35]. В іншому дослідженні Copeland et al. виявили,

що індивідуально підібране лікування для відмови від куріння для жінок, які мають НадМТ або ожиріння, було краще, ніж групові консультації щодо утримання від куріння, але не для зменшення МТ [37]. Автори дійшли висновку, що когнітивна реструктуризація ставлення до куріння, контролю апетиту та контролю МТ повинна бути включена в консультування щодо припинення куріння на додаток до набуття навичок.

Наразі наше дослідження триває та має на меті встановлення довгострокових переваг для пацієнтів, які кинули курити та додержуються рекомендацій щодо модифікації способу життя на тлі КПТ.

Для листування: Дар'я Лагода, доктор філософії в медицині (PhD), асистентка кафебри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна 65000, +380966419743, dlagoda19@gmail.com

Література

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004) Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*;328(7455):1519
2. World Health Organisation (2013) Obesity fact sheet WHO;
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J (2008) Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*; 32(9):1431–7. 10.1038/ijo.2008.102
4. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Maman AA, Bonneux L (2003) Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* United States: 24–32.
5. Hughes JR (2003) Motivating and helping smokers to stop smoking. *Journal of General Internal Medicine*, 1053–57.
6. Rigotti NA (2002) Treatment of tobacco use and dependence. *New England Journal of Medicine*.
7. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) (1990) The health benefits of smoking cessation: A report of the Surgeon General U.S.A, Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention.
8. Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, Ward KD, Peterson BA, Eck LH (1997) Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J Consult Clin Psychol*; 65(3):448–52.
9. Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ (2004) Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine Tob Res*; 6(3):397–425
10. Zbikowski SM, Jack LM, McClure JB, Deprey M, Javitz HS, McAfee T, et al. (2011) Utilisation of services in a randomised trial testing phone and web based interventions for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*: 319–27.
11. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, LaVasque M (1989) Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature. *Psychol Bull*; 106(2):204–30.
12. Munafò MR, Tilling K, Ben-Shlomo Y (2009) Smoking status and body mass index: a longitudinal study. *Nicotine Tob Res*;11(6):765–71 10.1093/ntr/ntp062
13. Tian J, Gall SL, Smith KJ, Dwyer T, Venn AJ. Worsening dietary and physical activity behaviors do not readily explain

- why smokers gain weight after cessation: A cohort study in young adults. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(3):357-366. doi:10.1093/ntr/ntw196
14. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity.* 2016;24(9):1834-1841. doi:10.1002/oby.21582
 15. Germeroth LJ, Levine MD. Postcessation weight gain concern as a barrier to smoking cessation: Assessment considerations and future directions. *Addict Behav.* 2018;76:250-257. doi:10.1016/j.addbeh.2017.08.022
 16. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2015;16(10):883-901. doi:10.1111/obr.12448
 17. Spring B, Howe D, Berendsen M, et al. Behavioral intervention to promote smoking cessation and prevent weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2009;104(9):1472-1486. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02610.x
 18. Cheskin LJ, Hess JM, Henningfield J, Gorelick DA. Calorie restriction increases cigarette use in adult smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(2):430-436. doi:10.1007/s00213-004-2037-x
 19. Hall SM, Tunstall CD, Vila KL, Duffy J. Weight gain prevention and smoking cessation: Cautionary findings. *Am J Public Health.* 1992;82(6):799-803. doi:10.2105/AJPH.82.6.799
 20. Klinsophon T, Thaveeratitham P, Sitthipornvorakul E, Janwantanakul P. Effect of exercise type on smoking cessation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):442. doi:10.1186/s13104-017-2762-y
 21. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD006219. doi:10.1002/14651858.CD006219.pub3
 22. Yang M, Chen H, Johnson ML, et al. Comparative effectiveness of smoking cessation medications to attenuate weight gain following cessation. *Subst Use Misuse.* 2016;51(5):586-597. doi:10.3109/10826084.2015.1126744
 23. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
 24. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html
 25. Komiyama M, Wada H, Ura S, et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS One* 2013; 8: e72010.
 26. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5: 95-103.
 27. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 164-168.
 28. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 2002; 53: 618-632.
 29. Blum K, Liu Y, Shriner R, Gold MS. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1158-1167.
 30. Spring B, Pagoto S, Pingitore R, Doran N, Schneider K, Hedeker D. Randomized controlled trial for behavioral smoking and weight control treatment: effect of concurrent versus sequential intervention. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 785-796.
 31. Napolitano MA, Lloyd-Richardson EE, Fava JL, Marcus BH. Targeting body image schema for smoking cessation among college females: rationale, program description, and pilot study results. *Behav Modif* 2011; 35: 323-346.
 32. Clark MM, Hays JT, Vickers KS, et al. Body image treatment for weight concerned smokers: a pilot study. *Addict Behav* 2005; 30: 1236-1240.
 33. Parsons AC, Shraim M, Inglis J, Aveyard P, Hajek P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Cd006219
 34. Spring B, Howe D, Berendsen M, et al. Behavioral intervention to promote smoking cessation and prevent weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2009; 104: 1472-1486.
 35. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: Cd006219.

The effect of smoking cessation on the development of weight gain in patients

Lahoda D. O.

Odesa National Medical University

Abstract

The link between smoking and obesity is complex and not fully understood, and published studies have produced conflicting results. The increase in MT associated with smoking cessation is largely due to an increase in energy intake and a decrease in energy expenditure. By design, 68 patients who planned to quit smoking participated in the study. The study was conducted within the framework of the social project "Diabetes and overweight school" of the city health center in the city of Odesa. According to the study design, all patients were ready to quit smoking, when dividing patients into groups, we had an equal distribution of anthropometric indicators and indicators of body composition. The average value among the examined patients corresponds to the diagnosis of "excess body weight" (Overweight). The patients were divided into groups according to their willingness to implement certain changes in their daily life. After making changes during the observation period, the patients of the main group acquired changes, namely BMI changed from 27.80 ± 1.72 kg/m² to 26.90 ± 0.59 kg/m², the percentage of body fat decreased from $32.55 \pm 1.05\%$ by $30.01 \pm 0.51\%$ ($p < 0.05$) and the level of visceral fat from 11.66 ± 0.98 to 10.11 ± 0.76 UA. In addition, the patients of the main group increased the percentage of muscle mass from $30.11 \pm 0.69\%$ to $31.34 \pm 0.59\%$ during the 3 months of observation. Patients of the main group had positive dynamics according to the SF-36 questionnaire during observation, the most positive changes were noted in the parameters of: physical functioning (PF) from 59.12 ± 1.31 points to 64.11 ± 1.46 ($p < 0.05$); general state of health (GH) from 62.19 ± 2.83 to 68.15 ± 2.46 ; vital activity (VT) from 58.92 ± 1.72 to 65.56 ± 1.29 points ($p < 0.05$); role functioning due to emotional state (RE) 62.91 ± 2.81 to 67.49 ± 2.15 points. Other indicators also had positive dynamics, but not so significant.

Key words: smoking, smoking cessation, obesity, excess body weight, patient's quality of life

Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах*

Міністерство охорони здоров'я України
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України

Цукровий діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7 % від загальної популяції. З віком захворюваність на цукровий діабет збільшується і після 65-ти років досягає 10-15 %. Поширеність цукрового діабету у світі має суттєву тенденцію до збільшення. Порівняння поширеності цукрового діабету свідчить, що у розвинутих країнах значний приріст діабету прогнозується на 2030 рік у людей старших 65-ти років; у той же час для країн, які розвиваються, властиве збільшення числа хворих на діабет у віці 45-64 років. Сьогодні у світі нараховується 371 млн хворих, а до 2025 року очікується 552 млн хворих на цукровий діабет. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих.

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Американської діабетичної асоціації American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту — Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН «Цукровий діабет» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

*Продовження. Початок у №1, №2, №3 2023 журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром.— Прим. ред.

11. Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за ногами: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Хронічна хвороба нирок

Скринінг

Рекомендації

- 11.1 a** Принаймні, щороку альбумін сечі (наприклад, відношення альбуміну до креатиніну) та ШКФ слід оцінювати у пацієнтів із ЦД 1 типу тривалістю ≥ 5 років та в усіх пацієнтів із ЦД 2 типу незалежно від лікування. **B**
- 11.1 b** Пацієнти з ЦД та добовим альбуміном > 300 мг/г креатиніну та/або розрахункова ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м² слід контролювати двічі на рік для керівництва терапією. **B**
- 11.2** Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування ХХН. **A**
- 11.3 a** Для пацієнтів із ЦД 2 типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу у пацієнтів із розрахунковою ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 300 мг/г креатиніну. **A**
- 11.3 b** У пацієнтів з ЦД 2 типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 для зменшення серцево-судинного ризику, коли розрахункова швидкість фільтрації клубочків та співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі $\epsilon \geq 30$ мл/хв/1,73 м² або ≥ 300 мг/г відповідно. **A**
- 11.3 c** У пацієнтів з ХХН, які мають підвищений ризик серцево-судинних подій, використання агоністу рецептору глюкагоноподібного пептиду 1 знижує ниркову кінцеву точку, в першу чергу альбумінурію, прогресування альбумінурії та серцево-судинні події (таблиця 9.1). **A**
- 11.4** Оптимізуйте контроль артеріального тиску, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування ХХН. **A**
- 11.5** Не припиняйте блокаду системи ренін-ангіотензинової системи при
- незначному збільшенні рівня креатиніну в сироватці крові (< 30 %) за відсутності виснаження об'ємом. **A**
- 11.6** Для людей з ХХН, що не залежить від діалізу, споживання білка з їжею має становити приблизно 0,8 г/кг маси тіла на день (рекомендована добова доза). **A** Для пацієнтів, які на діалізі, слід враховувати більш високий рівень споживання білка з їжею, оскільки недоїдання є основною проблемою у деяких пацієнтів на діалізі. **B**
- 11.7** У невагітних пацієток з ЦД та артеріальною гіпертензією рекомендовано застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину з помірним підвищенням співвідношення альбуміну до креатиніну (30-299 мг/г креатиніну) (**B**) та є обов'язковим у пацієнтів з співвідношенням альбуміну до креатиніну ≥ 300 мг/г креатиніну та/або розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м². **A**
- 11.8** Періодично контролюйте рівень креатиніну та рівень калію для попередження підвищення рівня креатиніну або змін рівня калію при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину або діуретиків. **B**
- 11.9** Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину не рекомендується застосовувати для первинної профілактики ХХН у пацієнтів із цукровим діабетом, який має нормальний артеріальний тиск, нормальне співвідношення альбуміну до креатиніну (< 30 мг/г креатиніну) та нормальною розрахунковою ШКФ. **A**
- 11.10** Пацієнтів слід направляти на консультацію до лікаря нефролога, якщо вони мають ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². **A**
- 11.11** Негайно зверніться до лікаря нефролога, з приводу невизначеності щодо етіології хвороби нирок, труднощів лікування та швидко прогресуючої хвороби нирок. **A**

Епідеміологія цукрового діабету та ХХН

ХХН діагностується у випадку постійної наявності підвищеної екскреції альбуміну з сечею (альбумінурія), низькій оцінюваній

ШКФ, інших проявах ураження нирок (1,2). У цьому розділі основна увага приділяється ХХН, пов'язаній із ЦД (діабетичною хворобою нирок), яка зустрічається у 20–40 % пацієнтів із ЦД (1,3–5). ХХН, зазвичай, розвивається після 10 років захворювання на ЦД 1 типу, але може бути діагностована при ЦД 2 типу. ХХН може перерости в термінальну стадію захворювання нирок (ТСХН), що вимагає діалізу або трансплантації нирки, і є основною причиною ТСХН у США (6). Крім того, серед пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу наявність ХХН помітно збільшує серцево-судинні ризики та витрати на охорону здоров'я (7).

Оцінка альбумінурії та розрахунок ШКФ

Скринінг на наявність альбумінурії найпростіше провести за допомогою визначення співвідношення альбуміну до креатиніну у випадковій порції сечі (UACR) (1,2). Одногодинний або 24-годинний збір сечі є більш обтяжливими і мало впливає на точність та прогноз. Вимірювання випадкової порції сечі лише на альбумін (за допомогою імунологічного аналізу або за допомогою чутливої тест-смужки, специфічного для альбумінурії) без одночасного вимірювання рівня креатиніну у сечі (Cr) є менш дорогим, але призводить до хибнонегативних та хибнопозитивних визначень у результаті зміни концентрації сечі внаслідок гідратації (8). Нормальний показник UACR визначається як < 30 мг/г Cr, а висока екскреція альбуміну з сечею визначається як ≥ 30 мг/г Cr.

Однак UACR – це безперервне вимірювання, а відмінності в межах норми та відхилення від норми пов'язані з нирковими та серцево-судинними наслідками (7,9,10). Крім того, через високу біологічну мінливість, що становить 20 % між вимірами екскреції альбуміну в сечі, два зразки UACR, зібрані протягом 3–6 місяців, повинні бути з відхиленнями від норми, перш ніж вважати пацієнта як пацієнта з високим рівнем альбумінурії (1, 2, 11, 12). Вправи протягом 24 годин, інфекція, лихоманка, застійна серцева недостатність, виражена гіперглікемія, менструація та виражена гіпертонія можуть підвищити UACR незалежно від ураження нирок (13).

ШКФ (eGFR) слід розраховувати на основі креатиніну в сироватці крові за допомогою

перевіреної формули. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) зазвичай є кращим рівнянням (2). ШКФ регулярно повідомляється лабораторіями з креатиніному сироватці крові, а калькулятори eGFR доступні в Інтернеті на сайті nckdep.nih.gov. Показник eGFR постійно < 60 мл/хв/1,73 м² вважається відхиленням від норми, хоча оптимальні порогові значення для клінічного діагнозу у дорослих є спірним питанням (2, 14).

Коментар робочої групи: З урахуванням варіабельності для встановлення діагнозу ДН необхідно не менше ніж 2-кратне дослідження співвідношення альбуміну до креатиніну або концентрації альбуміну в разовій порції сечі (тільки кількісними методами) та ШКФ у період від 1 до 3 міс. Минуще підвищення екскреції альбуміну з сечею можливе при значній гіперглікемії, інтенсивному фізичному навантаженні, високобілковому харчуванні, лихоманці, менструації. ШКФ обчислюється з урахуванням рівня креатиніну плазми з використанням валідизованої формули (переважно формула СКД-ЕПІ, що найкраще співвідноситься з референтними (кліренсовими) методами визначення). Визначення ШКФ кліренсовими методами необхідне при вагітності, морбідному ожирінні (ІМТ ≥ 40 кг/м²), дефіциті маси тіла (ІМТ ≤ 15 кг/м²), вегетаріанстві, міодистрофії, паралегії, квадриплегії, нестандартних розмірах тіла (ампутовані кінцівки), нирковому трансплантаті, призначенні нефротоксичних препаратів, визначенні початку замісної ниркової терапії. При швидко наростаючій альбумінурії, раптового розвитку нефротичного синдрому, швидкому зниженні ШКФ, зміні осаду сечі (гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія) можна припустити альтернативну або додаткову причину ниркової патології.

Діагностика діабетичної хвороби нирок

Діабетична хвороба нирок – це, як правило, клінічний діагноз, який ставиться на основі наявності альбумінурії та/або зниженого коефіцієнта ШКФ за відсутності ознак або симптомів інших основних причин по-

ХХН класифікується на підставі:				Діапазони альбумінурії		
				A1	A2	A3
<ul style="list-style-type: none"> • → причини (С) • → ШКФ (G) • → Альбумінурії (A) 				Норма або м'яке зростання	Помірне зростання	Сильне зростання
				< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30-299 мг/г 3-299 мг/ммоль	≥ 300 мг/г ≥ 30 мг/ммоль
ШКФ категорія (мг/хв/1,73 м ²) опис та діапазон	G1	від нормального до високого	≥ 90	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G2	середнє зниження	60-89	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G3a	від середнього до помірнього зниження	45-59	Лікування 1	Лікування 2	Направлення 3
	G3b	від помірнього до сильного зниження	30-44	Лікування 2	Лікування 3	Направлення 3
	G4	сильне зниження	15-29	Направлення* 3	Направлення* 3	Направлення 4+
	G5	ниркова недостатність	< 15	Направлення 4+	Направлення 4+	Направлення 4+

Рис. 11.1. Ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), частота візитів і направлення до нефролога відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурії

Примітки: Сітка ШКФ та альбумінурії відображає ризик прогресування, захворюваності та смертності кольором, від найкращого до гіршого. Цифри в клітинках орієнтуються на частоту відвідувань (кількість разів на рік). Зелений колір може відображати ХХН нормальна ШКФ та співвідношення альбуміну та креатиніну лише за наявності інших маркерів ураження нирок, таких як візуалізація полікістозу нирок або аномалії біопсії нирки з подальшими вимірюваннями щорічно; жовтий вимагає обережності та вимірювань хоча б раз на рік; помаранчевий вимагає вимірювань двічі на рік; червоний вимагає вимірювань тричі на рік; а темно-червоний вимагає вимірювань чотири рази на рік.

Це лише загальні параметри, які базуються на експертній думці та основних супутніх захворюваннях і стані захворювання, а також ймовірність впливу необхідно враховувати змінив лікуванні кожного окремого пацієнта. «Направити» означає, що рекомендовані нефрологічні послуги.

*Направлення клініцисти можуть обговорити зі своєю нефрологічною службою залежно від місцевих домовленостей щодо лікування або направлення. Передруковано з дозволу від Vassalotti et al. (22).

шкодження нирок. Вважається, що типовий прояв діабетичної хвороби нирок включає тривалий перебіг діабету, ретинопатію, альбумінурію без макрогематурії та поступово прогресуючу втрату ШКФ. Однак ознаки ХХН можуть бути наявними при встановленні діагнозу або без ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу, а знижений коефіцієнт ШКФ без альбумінурії часто реєструється при цукровому діабеті 1 та 2 типу і з часом стає все більш поширеним, оскільки поширеність діабету в США зростає (15, 16).

Активний сечовий осад (що містить червоні або білі кров'яні клітини), швидко

наростаюча альбумінурія або нефротичний синдром, швидко знижується ШКФ або відсутність ретинопатії (при ЦД 1 типу) вказує на альтернативні або додаткові причини захворювань нирок. Для пацієнтів з цими особливостями слід розглянути направлення до лікаря нефролога для подальшої діагностики, включаючи можливість біопсії нирок. У пацієнтів з ЦД 1 типу рідко розвивається хвороба нирок без ретинопатії. При ЦД 2 типу ретинопатія є лише помірно чутливою та специфічною для ХХН, спричиненої діабетом, що підтверджується біопсією нирок (17).

Стадії хронічної хвороби нирок

Стадії 1-2 ХХН визначаються даними високої альбумінурії з рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², тоді як стадії 3-5 ХХН визначаються поступово знижуваними діапазонами рШКФ (18) (рис. 11.1). При будь-якому коефіцієнті ШКФ ступінь альбумінурії асоціюється з ризиком ССЗ, прогресуванням ХХН та смертністю (7). Таким чином, «Хвороба нирок: поліпшення глобальних результатів» (KDIGO) рекомендує більш всебічну класифікацію за стадіями ХХН, яка включає альбумінурію на усіх стадіях ШКФ; ця система більш тісно пов'язана з ризиком, але також є більш складною і не перекладається безпосередньо на рішення про лікування (2). Таким чином, на основі поточної системи класифікації як коефіцієнт ШКФ, так і альбумінурія повинні бути оцінені кількісно, щоб прийняти рішення щодо лікування. Це також важливо, оскільки рівні ШКФ є важливими для зміни дозування ліків або обмеження використання (рис. 11,1) (19, 20). Ступінь альбумінурії може впливати на вибір антигіпертензивних засобів (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», <https://doi.org.10.2337/dc21-S010>) або знижуючих рівень глюкози препаратів (див. нижче). Наявна в анамнезі втрата ШКФ (яка також була пов'язана з ризиком прогресування ХХН та іншими несприятливими наслідками для здоров'я) та причина пошкодження нирок (включаючи можливі причини інших захворювань окрім діабету) може впливати на ці рішення (21).

Гостре пошкодження нирки

Гостре пошкодження нирки (ГПН) діагностується з 50 % або більш стійким підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові протягом короткого періоду часу, що також відображається, як швидке зниження показника ШКФ (23, 24). Люди, які страждають на цукровий діабет, схильні до більш високого ризику розвитку АКІ, ніж ті, хто не хворіє на діабет (25). Інші фактори ризику ГПН включають існуючу ХХН, використання ліків, що викликають пошкодження нирок (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати), і вживання ліків, що змінюють нирковий кровотік та внутрішньониркову гемодинаміку. Зокрема, багато антигіпертензивних ліків (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину [БРА]) можуть зменшити внутрішньосудинний об'єм, нирковий кровотік та/або ШКФ. Було занепокоєння тим, що інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (SGLT2) можуть сприяти розвитку ГПН через зниження ОЦК, особливо у поєднанні з діуретиками та іншими лікарськими засобами, що зменшують клубочкову фільтрацію; однак це не було відображено у результатах рандомізованих клінічних досліджень у розвитку пізньої стадії хвороби нирок (26) або високого ризику серцево-судинних захворювань із нормальною функцією нирок (27-29). Своєчасне виявлення та лікування ГПН є важливим, оскільки ГПН пов'язані із підвищеними ризиками прогресуючої ХХН та інших негативних наслідків для здоров'я (30).

Таблиця 11.1. Деякі ускладнення хронічної хвороби нирок

Ускладнення	Медико-лабораторна оцінка
Підвищений артеріальний тиск > 140/90 мм рт.ст.	Артеріальний тиск, маса тіла
Збільшення розмірів	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні аномалії	Електроліти сироватки
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки
Анемія	Гемоглобін; аналіз заліза за показаннями
Метаболічні захворювання кісток	Сироватковий кальцій, фосфат, ПТГ, вітамін 25(ОН)D

Примітки: Ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН) зазвичай стають поширеними при оцінці швидкість клубочкової фільтрації падає нижче 60 мл/хв/1,73 м² (стадія 3 ХХН або вище) і стає більш поширеною та тяжкою у міру прогресування ХХН. Оцінка підвищеного артеріального тиску та об'єму перевантаження має виникати при кожному можливому клінічному контакті; лабораторні оцінки, як правило показані кожні 6-12 місяців при ХХН 3 стадії, кожні 3-5 місяців при ХХН 4 стадії та кожні 1-3 місяці для 5 стадії ХХН або за показаннями для оцінки симптомів або змін у терапії. ПТГ, паратгормон; 25(ОН)D, 25-гідроксिवітамін D.

Невеликі підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (до 30 % від вихідного рівня) при застосуванні блокаторів системи ренін-ангіотензинів (такі як інгібітори АПФ і БРА) не слід плутати з ГПН (31). Аналіз досліджень «Дія для контролю серцево-судинного ризику при діабеті та підвищеному артеріальному тиску (ACCORD BP) демонструє, що випадки інтенсивного зниження тиску крові з підвищенням до 30 % рівня креатиніну в сироватці крові не мали збільшення смертності та прогресування захворювань нирок (32-36). Більше того, вимірювання маркерів для ГПН не показала значного збільшення жодних маркерів зі збільшеним креатиніном (34). Відповідно, інгібітори АПФ та БРА не слід припиняти через незначне підвищення рівня сироваткового креатиніну (< 30 %), за відсутності виснаження об'єму.

Нагляд

Слід регулярно контролювати альбумінурію та ШКФ, щоб забезпечити своєчасну діагностику ХХН, відстежувати прогресування ХХН, виявляти накладені захворювання нирок, включаючи ГПН, оцінювати ризик ускладнень ХХН, дозувати препарати належним чином та визначати, чи потрібне направлення до лікаря нефролога. Серед людей з наявними захворюваннями нирок альбумінурія та ШКФ можуть змінюватися внаслідок прогресування ХХН, розвитку окремої накладеної причини хвороби нирок, ГПН або інших ефектів ліків, як зазначено вище. Слід також контролювати вміст калію в сироватці крові у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, БРА та діуретики, оскільки ці ліки можуть спричинити гіперкаліємію або гіпокаліємію, що пов'язано із серцево-судинним ризиком та смертністю (37-39). Для пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² слід перевірити відповідне дозування ліків, мінімізувати вплив нефротоксинів (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів та йодовмісного контрасту) та оцінити потенційні ускладнення ХХН (таблиця 11.1).

Необхідність щорічної кількісної оцінки виведення альбуміну після діагностики альбумінурії, встановлення інгібіторів АПФ або терапії БРА та досягнення контролю артеріального тиску є предметом дискусій. Постійне

спостереження може оцінити як відповідь на терапію, так і прогресування захворювання, а також може допомогти оцінити прихильність до інгібіторів АПФ або терапії БРА. Крім того, у клінічних випробуваннях інгібіторів АПФ або терапії БРА при цукровому діабеті 2 типу зменшення альбумінурії з рівня ≥ 300 мг/г Cr асоціювалось із поліпшенням показників ниркової та серцево-судинної систем, що призводить до того, що деякі з них припускають, що ліки слід титрувати, щоб мінімізувати UACR. Однак цей підхід офіційно не оцінювався в перспективних випробуваннях. При цукровому діабеті 1 типу ремісія альбумінурії може наступити спонтанно, і когортні дослідження, що оцінюють асоціації змін альбумінурії з клінічними результатами, повідомляють про суперечливі результати (40, 41).

Поширеність ускладнень ХХН корелює з ШКФ (42). Коли коефіцієнт ШКФ становить < 60 мл/хв/1,73 м², показано проводити скринінг на ускладнення ХХН (таблиця 11.1). Рання вакцинація проти гепатиту В показана пацієнтам, які більш схильні до прогресування ХХН до термінальної стадії хвороби нирок (див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань», <https://doi.org/10.2337/dc21-S004>, для отримання додаткової інформації про імунізацію).

Втручання

Харчування

Для людей з ХХН, що не залежить від діалізу, споживання білка з раціоном має становити $\sim 0,8$ г/кг маси тіла на добу (рекомендована щоденна норма) (1). У порівнянні з більшвисоким рівнем споживання білків з їжею, цей рівень сповільнює зниження рівень ШКФ, що свідчить про більший ефект з часом. Більш високий рівень споживання білка з їжею (> 20 % добової калорійності білка або > 1,3 г/кг/добу) асоціюється із збільшенням альбумінурії, більш швидкою втратою функції нирок та смертністю від серцево-судинних захворювань, тому цього слід уникати. Зменшувати кількість дієтичного білка нижче рекомендованого щоденного прийому на 0,8 г/кг/день не рекомендується, оскільки це не змінює глікемічних показників, рівнів серцево-судинного ризику або курсу зниження ШКФ (43).

Обмеження дієтичного натрію (до < 2300 мг на добу) може бути корисним для контролю артеріального тиску та зменшення серцево-судинного ризику (44, 45), а також обмеження дієтичного калію для контролю концентрації калію в сироватці крові (25, 37-39). Ці втручання можуть бути найважливішими для пацієнтів зі зниженим рівнем ШКФ, у яких може бути порушена екскреція натрію та калію з сечею. Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід враховувати вищі рівні дієтичного вживання білків, оскільки недоїдання є основною проблемою у деяких хворих на діаліз (46). Рекомендації щодо дієтичного вживання натрію та калію слід індивідуалізувати на основі супутніх захворювань, застосування ліків, артеріального тиску та лабораторних даних.

Глікемічні цілі

У великих проспективних рандомізованих дослідженнях було показано, що інтенсивний глікемічний контроль з метою досягнення майже нормоглікемії затримує початок та прогресування альбумінурії та зниження розрахункової ШКФ у пацієнтів із діабетом 1 типу (47, 48) та діабетом 2 типу (1, 49-55). Для зниження рівня глюкози в крові у дослідженні щодо діабету контролю та ускладнень (DCCT)/епідеміології втручань та ускладнень ЦД (EDIC) використовували лише інсулін, а у клінічних випробуваннях ЦД 2 типу використовували різноманітні засоби, підтверджуючи висновок, що лише глікемічний контроль допомагає запобігти ХХН та її прогресуванню. Ефекти терапії, що знижують рівень глюкози, на ХХН допомогли визначити цілі А1С (див. таблицю 6.2). Наявність ХХН впливає на ризики та переваги інтенсивного контролю глікемії та ряду конкретних ліків, що знижують рівень глюкози. У дослідженні «Дія з контролю серцево-судинного ризику при діабеті» (ACCORD) при цукровому діабеті 2 типу несприятливі ефекти інтенсивного контролю глікемії (гіпоглікемія та смертність) були вищі серед пацієнтів із захворюваннями нирок на початковому рівні (56, 57). Більше того, існує час затримки щонайменше 2 років при ЦД 2 типу до понад 10 років у випадку ЦД 1 типу, щоб ефекти інтенсивного контролю глюкози проявлялись як покращені ре-

зультати ШКФ (53, 58, 59). Отже, у деяких пацієнтів із поширеною ХХН та значною супутньою патологією цільові рівні А1С можуть бути менш інтенсивними (1, 60).

Прямий вплив на нирки ліків, що знижують глюкозу

Деякі ліки, що знижують глюкозу, також впливають на нирки безпосередньо, тобто не опосередковано через глікемію. Наприклад, інгібітори НЗКТГ2 зменшують ниркову канальцеву абсорбцію глюкози, вагу, системний артеріальний тиск, внутрішньогломерулярний тиск та альбумінурію та сповільнюють втрату ШКФ за допомогою механізмів, які виявляються незалежними від глікемії (28, 61-64). Більш того, останні дані підтверджують думку, що інгібітори НЗКТГ2 знижують окислювальний стрес у нирках на > 50 % і різко збільшують рівень ангіотензиногену, а також зменшують NLP3-залежну активність запалення (65-67). Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (РП GLP-1) також мають прямий вплив на нирки і, як повідомляється, покращують ниркові результати порівняно з плацебо (68-71). Стан нирок слід враховувати при виборі антигіперглікемічних засобів (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до глюкозознижуючої терапії» <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>).

Вибір ліків, що знижують глюкозу,

для пацієнтів із хронічною хворобою нирок
Для пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою ХХН особливі міркування щодо вибору ліків, що знижують рівень глюкози, включають обмеження доступних ліків, коли ШКФ знижується, і бажання зменшити високий ризик прогресування ХХН, ССЗ та гіпоглікемії (72, 73). Дозування препарату може вимагати модифікації ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (1).

Американська служба з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами (FDA) переглянула свої вказівки щодо застосування метформіну при ХХН у 2016 році (74), рекомендуючи використовувати ШКФ замість креатиніну в сироватці для керівництва лікуванням та розширення групи пацієнтів із захворюваннями нирок, для яких лікування метформіном повинно розглядатися. Переглянуті настанови FDA про те, що метформін протипоказаний паці-

ентам із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²; ШКФ слід контролювати під час прийому метформіну; користь та ризики продовження лікування слід переоцінити, коли розрахункова ШКФ падає до < 45 мл/хв/1,73 м² (75, 76); метформін не слід починати призначати для пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²; а використання метформіну слід тимчасово припинити на час проведення або до процедур візуалізації з застосуванням йодовмісного контрасту у пацієнтів із ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м². В рамках цих обмежень метформін слід розглядати як першу лінію лікування для усіх пацієнтів з ЦД 2-го типу, включаючи хворих на ХХН.

Інгібітори НЗКТГ2 та GLP-1RA слід розглядати для пацієнтів з ЦД 2 типу та ХХН, яким потрібен інший лікарський засіб, доданий до метформіну для досягнення цільової мети А1С абоне може використовувати або переносити метформін. Інгібітори НЗКТГ2 зменшують ризик прогресування ХХН, ССЗ та гіпоглікемії. Пропонуються РЛ GLP-1, оскільки вони зменшують ризик розвитку ССЗ та гіпоглікемії та, можливо, уповільнюють прогресування ХХН (77).

Ряд великих досліджень щодо серцево-судинних результатів у пацієнтів з діабетом 2-го типу та високим ризиком ССЗ або з наявними ССЗ вивчав ниркові ефекти, як вторинні результати. Ці дослідження включають EMPAREG REUTCOME [BI 10773 (емпагліфлозин) Cardiovascular Outult Event Trial in Patients of Diabetes Mellitus Patients], CANVAS (Дослідження оцінки серцево-судинної системи: канагліфлозин), LEADER (Вплив і дія ліраглутиду при ЦД: оцінка результатів серцево-судинної системи) та SUSTAIN-6 (Оцінка серцево-судинних та інших довгострокових результатів із семаглутидом у пацієнтів із ЦД 2 типу) (63, 68, 71, 78). Зокрема, у порівнянні з плацебо, емплагліфлозин знижує ризик випадкової або погіршення уже існуючої нефропатії (складова прогресування до UACR > 300 мг/г Cr, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, термінальна стадія хвороби нирок (ТСХН) або смерть від ТСХН) на 39 % та ризик подвоєння сироваткового креатиніну під супровід GFR ≤ 45 мл/хв/1,73 м² на 44 %; канагліфлозин знизив ризик прогресування альбумінурії на 27 % та ризик зниження рШКФ, ШОЕ або смерті від ШОЕ на 40 %; ліраглутид знижував

ризик виникнення нової або погіршення нефропатії (композиція стійкої макроальбумінурії, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, ТСХН або смерті від ТСХН) на 22 %; а семаглутид знизив ризик виникнення нової або погіршення уже існуючої нефропатії (суміш постійної UACR > 300 мг/г Cr, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або ТСХН) на 36 % (кожен P < 0,01).

Ці аналізи були обмежені оцінкою досліджуваних груп, не відібраних переважно для ХХН, та вивчення ниркових ефектів як вторинних результатів. Однак усі ці випробування дозволили виключити велику кількість людей із стадією 3а (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²) із захворюваннями нирок. Крім того, підгруповий аналіз CANVAS та LEADER, які передбачали, що корисні переваги канагліфлозину та ліраглутиду були такими ж чи більшими для учасників з ХХН на початковому рівні (29,70), а в CANVAS були однаковими для учасників з ACCCЗ на вихідному рівні (79).

Кілька великих клінічних випробувань інгібіторів SGLT2, орієнтованих на пацієнтів із запущеною ХХН, та оцінка первинних ниркових наслідків завершена або триває.

«Канагліфлозин та ниркові події при цукровому діабеті з встановленою клінічною оцінкою нефропатії» (CREDESCENCE), плацебо-контрольоване дослідження канагліфлозину серед 4401 дорослих з ЦД 2-го типу, UACR ≥ 300 мг/г Cr та середнім значенням ШКФ 56 мл/хв/1,73 м² із середнім рівнем альбумінурії понад 900 мг/добу, мали первинну складну кінцеву точку ТСХН, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або ниркову або серцево-судинну смерть (26,80). Дослідження було зупинено достроково через позитивну ефективність і показало зниження ризику на 32 % щодо розвитку ТСХН над контролем (26). Крім того, розвиток первинної кінцевої точки, яка включала хронічний діаліз протягом ≥ 30 днів, трансплантацію нирки або ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², підтримується на рівні ≥ 30 днів за центральною лабораторною оцінкою, що вдвічі перевищує середній рівень креатиніну в сироватці, який підтримується на рівні, протягом ≥ 30 днів за центральною лабораторною оцінкою, ниркова, або серцево-судинна смерть, була зменшена на 30 %. Ця користь виявилася на тлі інгібіторів АПФ або терапії БРА у 99 %

пацієнтів (26). Більше того, у цій просунутій групі з ХХН були чіткі переваги щодо серцево-судинних наслідків, що демонструвало 31 % зменшення серцево-судинної смерті або госпіталізації із серцевою недостатністю та 20 % зменшення серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту (26, 81, 82).

На додаток до ниркових ефектів, деякі інгібітори SGLT2 та RA GLP-1 продемонстрували позитивний вплив на серцево-судинну систему. А саме, у EMPA-REGOUTCOME, CANVAS, LEADER та SUSTAIN-6, емпагліфлозин, канагліфлозин, ліраглутид та семаглутид, відповідно, кожне зменшення серцево-судинних подій, оцінених як первинні результати, порівняно з плацебо (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», <https://doi.org/10.2337/dc21S010> для подальшого обговорення). Хоча ефекти щодо зниження глюкози інгібіторів SGLT2 зменшуються при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², ниркові та серцево-судинні переваги все ще спостерігаються до рівня ШКФ 30 мл/хв/1,73 м² без суттєвих змін у рівнях глюкози (26, 28, 47, 49, 56, 60, 71, 78). У більшості учасників з ХХН в даних дослідженнях також діагностували ASCVD; у 28 % учасників CANVAS з ХХН не діагностували ASCVD (29).

На підставі доказів з дослідження CREDENCE і вторинного аналізу досліджень серцево-судинних наслідків з інгібіторами НЗКТГ-2, серцево-судинні і ниркові події були знижені при використанні інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів з рШКФ нижче, ніж 30 мл/хв/1,73 м², незалежно від глюкозознижючих ефектів (81, 82).

Зниження серцево-судинного ризику асоційоване із застосуванням AP ГПП-1 у пацієнтів з діабетом 2 типу і ХХН, доказом переваг щодо ниркових наслідків стали результати триваючого дослідження FLOW (дослідження з вивчення того, як діє семаглутид порівняно з плацебо у пацієнтів з ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок) з ін'єкційним семаглутидом (83). Як зазначалося вище, опубліковані дані стосуються обмеженої групи хворих на ХХН, переважно із супутніми АССЗ. Однак ниркові події вивчалися як первинні, так і вторинні результати в опублікованих великих матеріалах. Також слід враховувати профілі несприятливих подій цих агентів. Будь ласка, зверніться до таблиці 9.1 щодо специфічних для препа-

рату факторів, включаючи інформацію про несприятливі події, для цих препаратів. Проводяться додаткові клінічні випробування, що зосереджуються на результатах ХХН та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХХН, і про них буде повідомлено в найближчі кілька років.

Для пацієнтів з діабетом 2 типу та ХХН вибір конкретних засобів може залежати від супутньої захворюваності та стадії ХХН. Інгібітори SGLT2 можуть бути більш корисними для пацієнтів з високим ризиком прогресування ХХН (тобто з альбумінурією в анамнезі або зафіксованим зниженням ШКФ) (рис. 9.1), оскільки вони, як видається, мають великий сприятливий вплив на захворюваність на ХХН. Інгібітори SGLT2, емпагліфлозин та дапагліфлозин, схвалені FDA для використання у пацієнтів з ШКФ \geq 45 мл/хв/1,73 м² (хоча основні випробування для кожного включали учасників з ШКФ \geq 30 мл/хв/1,73 м² і продемонстрували переваги у підгрупах із низьким рівнем ШКФ) (28, 29, 84). Нещодавно було підтверджено призначення канагліфлозу до рівня ШКФ 30 мл/хв/1,73 м². Деякі GLP-1 RAs можуть застосовуватися з нижчою ШКФ, але більшість вимагає корекції дози.

Серцево-судинні захворювання та артеріальний тиск

Гіпертонія є сильним фактором ризику розвитку та прогресії ХХН (85). Антигіпертензивна терапія знижує ризик розвитку альбумінурії (86-89), і серед пацієнтів із ЦД типу 1 або 2 із встановленою ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та UACR \geq 300 мг/г), інгібітори АПФ або БРА зменшує ризик прогресування до ТХН (90-92). Більше того, антигіпертензивна терапія зменшує ризики серцево-судинних захворювань (86).

Як правило, рекомендується рівень артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст. для зменшення смертності від ССЗ та повільного прогресування ХХН серед усіх пацієнтів із ЦД (89). Для пацієнтів слід враховувати зниження цільових показників артеріального тиску (наприклад < 130/80 мм рт.ст.) на основі передбачуваних користі та ризиків. Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик прогресування ХХН (зокрема, пацієнти з альбумінурією) та серцево-судинних за-

хворювань, і тому можуть бути придатними в деяких випадках для зниження цільового рівня артеріального тиску, особливо у пацієнтів із альбумінурією ≥ 300 мг/г.

Інгібітори АПФ або БРА є найкращим препаратом першої лінії для лікування артеріального тиску серед хворих на цукровий діабет, гіпертонічну хворобу при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та UACR ≥ 300 мг/г Сг, тому що їх доведена користь для профілактики прогресування ХХН (90-93). Загалом, вважається, що інгібітори АПФ та БРА мають подібні переваги (94, 95) та ризики. В умовах нижчих рівнів альбумінурії (30-299 мг/г Сг) було продемонстровано, що інгібітор АПФ або терапія БРА зменшує прогресування до більш розвиненої альбумінурії (≥ 300 мг/г Сг) та серцево-судинні події, але не прогресує до ESRD (93,96). Хоча інгібітори АПФ або БРА часто призначаються при високій альбумінурії без гіпертонії, випробування результатів не проводились, щоб визначити, чи покращує це повторні результати. Більш того, дворічні, подвійні сліпі дослідження не демонструють зворотного захисного ефекту ні інгібіторів АПФ, ні БРА при діабеті 1 і 2 типу серед тих, хто були з нормальним АТ з високою альбумінурією або без неї (раніше мікроальбумінурія) (97, 98).

При відсутності захворювань нирок, інгібітори АПФ або БРА є корисними для контролю артеріального тиску, але не довели, що вони перевершують альтернативні класи антигіпертензивної терапії, включаючи тiazидні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (99). У дослідженні людей, хворих на цукровий діабет 2 типу та нормальну екскрецію альбуміну з сечею, БРА зменшував або пригнічував розвиток альбумінурії, але збільшував частоту серцево-судинних подій (100). У дослідженні людей з ЦД 1 типу, у яких не виявляли ні альбумінурії, ні гіпертонії, інгібітори АПФ або БРА не перешкоджали розвитку діабетичної гломерулопатії, оціненої біопсією нирок (97). Це було підтверджено аналогічним дослідженням у пацієнтів з ЦД 2 типу (98). Тому інгібітори АПФ або БРА не рекомендуються пацієнтам з первинною гіпертензією для запобігання розвитку ХХН.

У двох клінічних випробуваннях вивчали комбінації інгібіторів АПФ та БРА та

не виявили користі при ССЗ або ХХН, а комбінація препаратів мала вищі показники несприятливих подій (гіперкаліємія та/або АКІ) (101, 102). Тому слід уникати комбінованого застосування інгібіторів АПФ та БРА.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон та фінеренон) у поєднанні з інгібіторами АПФ або БРА залишаються предметом великого інтересу. Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів ефективно впливають на управління стійкою гіпертензією, було показано, що вони скорочують альбумінурію в короткотермінових дослідженнях ХХН і можуть мати додаткову користь для серцево-судинної системи (103-105). Однак, спостерігається збільшення кількості гіперкаліємічних епізодів у процесі індивідуальної терапії, а також більші, триваліші дослідження з клінічними результатами, необхідні перед тим, як рекомендувати таку терапію.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фінеренон в Україні не зареєстрований.

Направлення до лікаря нефролога

Розгляньте можливість звернення до лікаря, який має досвід лікування ниркової недостатності, коли існує невизначеність щодо етіології хвороби нирок, для важких пацієнтів у питаннях менеджменту (анемія, вторинний гіперпаратиреоз, метаболічний хвороба кісток, резистентна гіпертензія або електролітні порушення) або коли є запущена хвороба нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), що вимагає обговорення ниркової замісної терапії при термінальній стадії захворювання нирок (ТСЗН) (2).

Поріг для направлення може змінюватися залежно від кількості пацієнтів з ЦД та захворюваннями нирок, яких лікує лікар. Встановлено, що консультація лікаря нефролога при розвитку ХХН на стадії 4 (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) зменшує вартість, покращує якість медичної допомоги та затримує необхідність діалізу (106). Однак, інші спеціалісти та надавачі медичних послуг повинні також проінформувати своїх пацієнтів про прогресуючий характер ХХН, переваги збереження нирок від проактивного лікування артеріального тиску та глюкози в крові та потенційну потребу у нирковозамісній терапії нирок.

Діабетична ретинопатія

Рекомендації

11.12. Оптимізуйте глікемічний контроль для зменшення ризику або уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії. **A**

11.13. Оптимізуйте артеріальний тиск та контроль рівня ліпідів у сироватці крові, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування діабетичної ретинопатії. **A**

Діабетична ретинопатія є надзвичайно специфічним ускладненням судин при ЦД як типу 1, так і типу 2, причому його поширеність суттєво пов'язана як з тривалістю ЦД, так і з рівнем контролю глікемії (107). Діабетична ретинопатія є найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих у віці 20-74 років у розвинених країнах. Глаукома, катаракта та інші порушення зору спостерігаються раніше і частіше у людей з ЦД.

Окрім тривалості ЦД, до факторів, що підвищують ризик ретинопатії або пов'язані з нею, належать хронічна гіперглікемія (108), нефропатія (109), гіпертонія (110) та дисліпідемія (111). Інтенсивне лікування ЦД з метою досягнення майже нормоглікемії було показано у великих проспективних рандомізованих дослідженнях з метою запобігання та/або затримки початку та прогресування діабетичної ретинопатії та потенційного поліпшення зорової функції пацієнта (50, 112-114).

Кілька серій випадків та контрольоване проспективне дослідження свідчать про те, що вагітність у пацієнтів на цукровий діабет 1 типу може посилити ретинопатію та загрожувати зору, особливо коли рівень глікемічного контролю є поганим на момент зачаття (115, 116). Лазерна хірургічна фотокоагуляція може мінімізувати ризик втрати зору (116). Однак втручання під час вагітності недоцільне. Ця проблема часто вирішується після вагітності, тому не потребує лікування.

Скринінг

Рекомендації

11.14. Дорослим з ЦД 1 типу слід провести всебічне та розширене обстеження очей у кабінеті офтальмолога або

оптометриста протягом 5 років після встановлення початку ЦД. **B**

11.15. Пацієнтам із ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу цукрового діабету слід пройти первинне розширене та всебічне обстеження очей офтальмологом або оптометристом. **B**

11.16. Якщо відсутні дані щодо наявності ретинопатії для одного або декількох річних випробувань на глікемію, яка добре контролюється, може бути розглянуто як скринінг кожні 1-2 роки. Якщо будь-який рівень діабетичної ретинопатії присутній, наступні розширені огляди сітківки слід повторювати щонайменше щороку у лікаря-офтальмолога, оптометриста. Якщо ретинопатія прогресує або загрожує зору, тоді обстеження потрібно буде проводити частіше. **B**

11.17. Програми, які використовують ретинальну фотозйомку (з повторним читанням чи використанням перевіреного інструменту оцінки) для покращення доступу до скринінгу діабетичної ретинопатії, можуть бути відповідними стратегіями скринінгу діабетичної ретинопатії. Такі програми потребують забезпечення шляхів для своєчасного направлення на всебічне очне обстеження за необхідності. **B**

11.18. Жінкам із раніше існуючим ЦД 1 та 2 типів, які планують вагітність або уже завагітніли, повинні бути проконсультовані щодо ризику розвитку і/або прогресування діабетичної ретинопатії. **B**

11.19. Огляди очей повинні проводитись перед вагітністю або в першому триместрі у пацієнток із раніше існуючим ЦД 1 або 2 типу, а потім пацієнток слід спостерігати кожен триместр і протягом 1 року після пологів, це визначається ступенем ретинопатії. **B**

Профілактична дія терапії та той факт, що пацієнти з проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР) або макулярним набряком можуть бути безсимптомними, забезпечують потужну підтримку скринінгу для виявлення діабетичної ретинопатії. Скринінг діабетичної ретинопатії слід проводити із застосуванням

апробованих підходів та методологій. Молодь із ЦД 1-го або 2-го типу також піддається ризику ускладнень і потребує обстеження на наявність діабетичної ретинопатії (117). Якщо діабетична ретинопатія виявляється на скринінгу, рекомендується негайне звернення до офтальмолога. Подальші обстеження для пацієнтів з ЦД 1-го або 2-го типу, як правило, щороку повторюються для пацієнтів з мінімальною або відсутністю ретинопатії. Обстеження кожні 1-2 роки можуть бути ефективнішими після одного або декількох нормальних оглядів очей, а в популяції з добре контрольованим ЦД 2-го типу фактично не існує ризику розвитку значної ретинопатії протягом 3-річного інтервалу після нормального обстеження (118). Встановлено, що в моделюванні менш часті інтервали можуть бути потенційно ефективними при скринінгу діабетичної ретинопатії у пацієнтів без діабетичної ретинопатії (119). Якщо прогресує ретинопатія, будуть потрібні більш часті огляди у офтальмолога. Фотозйомка сітківки за допомогою дистанційного зчитування експертами має великий потенціал для надання скринінгових послуг у районах, де кваліфіковані спеціалісти з догляду за очима недоступні (112, 113). Фотографії очного дна можуть виявити більшість клінічно значущих діабетичних ретинопатій. Інтерпретація зображень повинна проводитися кваліфікованим спеціалістом з догляду за очима. Фотографія сітківки також може підвищити ефективність та зниження витрат, коли досвід офтальмологів може бути використаний для більш складних обстежень та терапії (120,121). Персональний/офтальмологічний огляд все ще необхідний, коли фотографії сітківки ока є неприйнятною якості, і для подальшого спостереження у разі виявлення відхилень. Фотографії сітківки не замінюють комплексних оглядів очей, які слід проводити принаймні спочатку та з інтервалом після цього, як рекомендує фахівець лікар офтальмолог. Системи штучного інтелекту, що виявляють більш ніж легку діабетичну ретинопатію та діабетичний макулярний набряк, дозволені FDA, представляють альтернативу традиційним скринінговим підходам (122). Однак переваги та оптимальне використання цього виду скринінгу ще не були повністю визначені. Системи штучного інтелекту не слід використовувати для пацієнтів з відо-

мою ретинопатією, попереднім лікуванням ретинопатії або симптомами погіршення зору. Результати очних оглядів повинні бути задокументовані та передані направляючому медичному працівнику.

ЦД 1-го типу

Оскільки ретинопатія оцінюється як мінімум через 5 років після початку гіперглікемії, пацієнти з ЦД 1-го типу повинні мати початкове розширене та всебічне обстеження очей протягом 5 років після діагностики діабету (123).

ЦД 2-го типу

Пацієнти з ЦД 2-го типу, які, можливо, мали роки недіагностованого діабету та мають значний ризик поширеної діабетичної ретинопатії на момент встановлення діагнозу, тому повинен бути проведений розширений і комплексний огляд на момент діагностики.

Вагітність

Вагітність асоціюється із швидким прогресуванням діабетичної ретинопатії (124, 125). Жінкам із раніше існуючим ЦД 1-го або 2-го типу, які планують вагітність або які завагітніли, слід проконсультуватися з приводу розвитку та / або прогресування діабетичної ретинопатії. Крім того, швидке впровадження інтенсивного управління глікемією в умовах ретинопатії пов'язане з раннім погіршенням стану ретинопатії (116). Жінки, у яких розвивається гестаційний цукровий діабет, не вимагають огляду під час вагітності так, як видається, не мають підвищеного ризику розвитку діабетику ретинопатія під час вагітності (126).

Лікування

Рекомендації

11.20. Негайно направляти пацієнтів з будь-яким рівнем макулярного набряку, важкою непроліферативною ретинопатією (попередником проліферативної ретинопатії) або будь-якою проліферативною ретинопатією до офтальмолога, який має знання та досвід у лікуванні діабетичної ретинопатії. **A**

11.21. Традиційне стандартне лікування, терапія панретинальною лазерною фо-

токоагуляцією, призначена для зменшення ризику втрати зору у пацієнтів з високим ризиком проліферативної діабетичної ретинопатії та, в деяких випадках, важкої непроліферативної діабетичної ретинопатії. **A**

11.22. Інтравітреальні ін'єкції блокатора фактора росту ендотелію судин не поступаються традиційній панретинальній лазерній фотокоагуляції і також показані для зниження ризику втрати зору у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією. **A**

11.23. Інтравітреальні ін'єкції блокатора фактора росту ендотелію судин показані при центральному діабетичному макулярному набряку, який знаходиться під фовеальним центром і може загрожувати зору. **A**

11.24. Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії аспірином для кардіопротекції, оскільки аспірин не збільшує ризик крововиливів у сітківку. **A**

Дві основні мотивації скринінгу на діабетичну ретинопатію – запобігання втраті зору та втручання у лікування, коли втраті зору можна запобігти або змінити.

Хірургічна фотокоагуляція

Два основних дослідження – дослідження діабетичної ретинопатії (ДДР) у пацієнтів з ПДР та дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) у пацієнтів з макулярним набряком забезпечують найсильнішу підтримку терапевтичних переваг хірургічної фотокоагуляції. ДДР (127) показало у 1978 р., що хірургічна операція фотокоагуляції зменшила ризик серйозної втрати зору від ПДР з 15,9 % у не лікованих пацієнтів до 6,4% у лікованих з найбільшим співвідношенням користі у тих, хто має більш розвинене вихідне захворювання (неоваскуляризація дисків або крововилив у склоподібне тіло). У 1985 р. ETDRS також перевірило переваги панретинальної фотокоагуляції для ПДР високого ризику та у пацієнтів старшого віку з тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією або ПДР менш високого ризику. Панретинальна лазерна фотокоагуляція все ще використовується для лікування ускладнень діабетичної

ретинопатії, які включають неоваскуляризацію сітківки та її ускладнення.

Лікування блокаторами фактора росту ендотелію судин

Недавні дані Мережі клінічних досліджень діабетичної ретинопатії (the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) та інші демонструють, що інтравітреальні ін'єкції блокаторів фактора росту ендотелію судин (anti-VEGF), зокрема ранібізумабу, призвели до покращення результатів гостроти зору, які не поступалися тим, що спостерігались у пацієнтів, які отримували лікування панретинальним лазером, через 2 роки подальшого спостереження (128). Крім того, було помічено, що у пацієнтів, які отримували ранібізумаб, спостерігалось менше втрат периферичного поля зору, менше операцій вітректомії з приводу вторинних ускладнень від їх проліферативного захворювання та менший ризик розвитку діабетичного макулярного набряку. Однак, потенційним недоліком використання терапії анти-VEGF для управління проліферативною хворобою є те, що пацієнти повинні були відвідувати лікарню більшу кількість раз і отримували більшу кількість процедур, ніж це зазвичай потрібно для лікування за допомогою панретинального лазера, який для деяких пацієнтів не може бути оптимальним. В даний час проводяться пошуки інших нових методів лікування ретинопатії, які дають змогу використовувати стійку/тривалу інтравітреальну доставку фармакологічних препаратів. FDA схвалила ранібізумаб для лікування діабетичної ретинопатії в 2017 році.

Хоча ETDRS (129) встановило перевагу фокальної лазерної фотокоагуляції ока з клінічно значущим макулярним набряком (визначається як набряк сітківки, розташований в центрі або в межах 500 мкм від центру макули/жовтої плями), сучасні дані добре розроблених клінічних випробувань демонструють, що інтравітреальні засоби anti-VEGF забезпечують більш ефективну схему лікування центрального діабетичного набряку макули, ніж монотерапія або навіть комбінована терапія лазером (130, 131). У даний час існують три засоби anti-VEGF, які зазвичай використовуються для лікування очей центрального діабетичного макулярного набряку – бевацизумабом, ранібізумабом та афліберсептом (107).

Як у ДДР, так і в ETDRS, лазерна фотокоагуляція була корисною для зменшення ризику подальшої втрати зору у хворих, але, як правило, не була корисною для зменшення вже зниженої гостроти зору. Anti-VEGF – терапія покращує зір і зменшила потребу в лазерній фотокоагуляції у переважній більшості пацієнтів з діабетичним макулярним набряком (132). Більшість пацієнтів потребують майже щомісячного введення інтравітреальної терапії anti-VEGF протягом перших 12 місяців лікування, причому наступні ін'єкції необхідні в наступні роки для підтримання ремісії центрального діабетичного набряку макули.

Додаткова терапія

Показано, що зниження артеріального тиску зменшує прогресування ретинопатії, хоча жорсткі цілі (систолический артеріальний тиск < 120 мм рт.ст.) не мають додаткової користі (113). Інгібітори АПФ та БРА є ефективними методами лікування діабетичної ретинопатії (133). У пацієнтів з дисліпідемією, прогресування ретинопатії може сповільнюватися додаванням фенофібрату, особливо при дуже легкій непроліферативній діабетичній ретинопатії на початковому рівні (111, 134).

Нейропатія

Скринінг

Рекомендації

- 11.25.** Усі пацієнти повинні пройти оцінку на предмет діабетичної периферичної нейропатії на початку діагностованого ЦД 2-го типу і через 5 років після діагностованого ЦД 1-го типу, і щонайменше 1 раз на рік після цього. **В**
- 11.26.** Оцінка дистальної симетричної полінейропатії повинна включати ретельний анамнез та оцінку температурної або больової чутливості (функція периферичних нервів) та вібраційну чутливість за допомогою камертона 128 Гц (для функції великого волокна). Усім пацієнтам слід проводити щорічне тестування монофіламентом 10 г, щоб виявити стопи з ризиком розвитку виразок та ампутації. **В**

- 11.27.** Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії слід оцінювати у пацієнтів з мікросудинними ускладненнями. **Е**

Діабетичні невропатії – це різноманітна група розладів з різноманітними клінічними проявами. Важливим є раннє розпізнавання та відповідне лікування невропатії у пацієнта з ЦД.

1. Діабетична нейропатія — це діагноз виключення. Недіабетичні невропатії можуть бути присутніми у хворих на ЦД і можуть піддаватися лікуванню.
2. До 50 % діабетичної периферичної нейропатії можуть бути симптоматичними. Якщо її не розпізнають і якщо профілактичний догляд за ногами не виконується, пацієнти ризикують отримати травми через відсутність чутливості нижніх кінцівок.
3. Розпізнавання та лікування вегетативної нейропатії може покращити симптоми, зменшити наслідки та покращити якість життя.

Специфічне лікування основного пошкодження нерва, крім покращеного контролю глікемії, наразі недоступне. Контроль глікемії може ефективно запобігати діабетичній периферичній нейропатії (ДПН) та автономна нейропатія серця (АНС) при ЦД 1-го типу (135,136) і може помірно уповільнювати їх прогресування при цукровому діабеті 2 (52), але це не зменшує втрату нейронів. Терапевтичні стратегії (фармакологічні та нефармакологічні) для полегшення болючої ДПН та симптомів автономної нейропатії можуть потенційно зменшити біль (137) та покращити якість життя.

Діагностика

Діабетична периферична нейропатія (ДПН)

Пацієнти з ЦД 1-го типу протягом 5 років і більше, а також всі пацієнти з ЦД 2-го типу повинні щорічно обстежуватися на ДПН, використовуючи анамнез та прості клінічні тести (137). Симптоми варіюються залежно від класу сенсорних волокон. Найбільш поширені ранні симптоми викликані залученням дрібних волокон і включають біль та дизестезію (неприємні відчуття печіння та поколювання). Залучення великих волокон може спричинити оніміння та втрату захисного відчуття (LOPS). LOPS вказує на наявність дистальної

сенсомоторної полінейропатії та є фактором ризику діабетичної виразки стопи. Наступні клінічні обстеження можуть бути використані для оцінки функції великих волокон та захисних відчуттів:

1. Функція малих волокон: больова та температурна чутливість.
2. Функція великих волокон: сприйняття вібрації та монофіламент 10 г.
3. Захисна чутливість: монофіламент 10 г.

Ці тести не тільки перевіряють наявність дисфункції, але й передбачають майбутній ризик ускладнень. Електрофізіологічне обстеження або звернення до невролога потрібні рідко, за винятком випадків, коли клінічні особливості нетипові, а діагноз незрозумілий.

В усіх пацієнтів з ЦД та ДПН слід враховувати причини невропатії, крім діабету, включаючи токсини (наприклад, алкоголь), нейротоксичні препарати (наприклад, хіміотерапія), дефіцит вітаміну B₁₂, гіпотиреоз, ниркові захворювання, злоякісні утворення (наприклад, множинна мієлома, бронхогенна карцинома), інфекції (наприклад, ВІЛ), хронічна запальна демієлінізуюча невропатія, спадкові невропатії та васкуліт (138). Детальніше див. заяву позиції Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабетична нейропатія» (137).

Коментар робочої групи: Крім того необхідно пам'ятати, що клінічна картина великої кількості інших захворювань має подібні скарги, неспецифічні для ДН. Таким чином, при збиранні анамнезу необхідно звернути увагу на наявність супутніх, безпосередньо не пов'язаних із ЦД захворювань, які можуть бути причиною виникнення больового синдрому в нижніх кінцівках (артрози, венозна недостатність, радикулопатії тощо). Усім пацієнтам із ЦД 2-го типу та трофічними виразками стоп необхідно провести оцінку виразкових дефектів для виявлення нейропатичних ран. Необхідно пам'ятати, що перенесені раніше травми, оперативні втручання на нижніх кінцівках, гостре порушення мозкового кровообігу, що супроводжуються різним ступенем вираженості ураженням нервової провідності в нижніх кінцівках, можуть призводити до односторонньої зміни чутливості. Слід дотримуватись загальних принципів лікування будь-яких нейропатичних виразок у пацієнтів із ЦД.

Діабетична автономна / вегетативна нейропатія

Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії слід ретельно виявляти під час анамнезу та фізичного обстеження. Основні клінічні прояви діабетичної вегетативної нейропатії включають порушення усвідомлення гіпоглікемії, тахікардію спокою, ортостатичну гіпотензію, гастропарез, запор, діарею, нетримання калу, еректильну дисфункцію, нейрогенний сечовий міхур та судомоторну дисфункцію (порушення терморегуляції) з підвищеним або зниженим потовиділенням.

Автономна нейропатія серця (АНП)

АНП асоціюється зі смертністю незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику (139, 140). На ранніх стадіях, АНП може бути абсолютно безсимптомною і виявляється лише за зменшенням варіабельності серцевого ритму при глибокому диханні. Захворювання, що розвивається, може бути пов'язане з тахікардією спокою (> 100 ударів на хвилину) та ортостатичною гіпотензією (падіння систолічного або діастолічного артеріального тиску на > 20 мм рт.ст. або > 10 мм рт.ст., без належного збільшення частоти серцевих скорочень). Лікування АНС, як правило, спрямоване на полегшення симптомів.

Шлунково-кишкові невропатії

Невропатії шлунково-кишкового тракту можуть охоплювати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту з проявами, включаючи порушення моторики стравоходу, гастропарез, запор, діарею та нетримання калу. Слід запідозрити гастропарез у осіб із непостійним контролем глікемії із симптомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту без іншої встановленої причини. Виключення органічних причин обструкції шлункового отвору або виразкової хвороби (з езофагогастроуденоскопією або променеві методи дослідження шлунку з сульфат барію) необхідне перед розглядом діагнозу або спеціалізованим тестом на гастропарез. Діагностичним золотим стандартом для гастропарезу є вимірювання спорожнення шлунка за допомогою сцинтиграфії засвоюваних твердих речовин з інтервалом у 15 хвилин 4 години після прийому їжі. Застосування ¹³C-дихального тесту з октановою кислотою стає життєздатною альтернативою.

Порушення сечостатевої сфери

Діабетична автономна нейропатія може також викликати сечостатеві порушення, включаючи статеву дисфункцію та дисфункцію сечового міхура. У чоловіків діабетична вегетативна нейропатія може спричинити еректильну дисфункцію та/або ретроградну еякуляцію (137). Жіноча статева дисфункція частіше виникає у пацієток хворих на цукровий діабет і проявляється як зменшення статевого потягу, посилення болю під час статевого акту, зменшення статевого збудження та неадекватне змащення (141). Симптоми нижніх сечовивідних шляхів проявляються, як нетримання сечі та дисфункція сечового міхура (ніктурія, часте сечовипускання, імперативний позив до сечовипускання (ургентність) та слабкий потік сечі). Оцінку функції сечового міхура слід проводити для осіб із діабетом, який має поточні інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, нетримання або відчутний сечовий міхур.

Лікування

Рекомендації

- 11.28.** Оптимізуйте контроль рівня глюкози для запобігання або затримки розвитку нейропатії у пацієнтів з ЦД 1-го типу **A** та для уповільнення прогресування нейропатії у пацієнтів з ЦД 2-го типу. **B**
- 11.29.** Оцініть та лікуйте пацієнтів для зменшення болю, пов'язаного з діабетичною периферичною нейропатією **B** та симптомами автономної / вегетативної нейропатії, та для поліпшення якості життя. **E**
- 11.30.** Прегабалін, дулоксетин або габапентин рекомендуються як початкове фармакологічне лікування невропатичного болю при діабеті. **A**

Контроль глікемії

Показано, що майже нормальний глікемічний контроль, що застосовується на початку діабету, ефективно затримує або запобігає розвитку ДПН та CAN у пацієнтів з ЦД 1-го типу (142-145). Хоча докази переваг майже нормального контролю глікемії не такі сильні для ЦД 2-го типу, деякі дослідження продемонстрували помірне уповільнення

прогресування без зворотних втрат нейронів (52, 146). Конкретні стратегії зниження рівня глюкози можуть мати різні ефекти. У post hoc аналізі учасники дослідження, зокрема чоловіки, у дослідженні байпасної ангіопластики при ЦД 2-го типу (BARI 2D), що отримували сенситаيزери інсуліну, мали меншу частоту дистальних симетричних полінейропатій протягом 4 років, ніж у тих, хто отримував інсулін / сульфонілсечовину (147).

Невропатичний біль

Невропатичний біль може бути сильним і може впливати на якість життя, обмежувати рухливість та сприяти депресії та соціальній дисфункції (148). Не існує переконливих доказів на підтримку контролю глікемії або управління способом життя, як терапії невропатичного болю при цукровому діабеті або переддіабеті, що залишає лише фармацевтичні втручання (149).

Прегабалін та дулоксетин отримали регуляторне схвалення FDA, Health Canada та Європейського агентства з лікарських засобів для лікування невропатичного болю при ЦД. Опіоїдний тапентадол має законодавче схвалення в США та Канаді, але докази його використання слабкіші (150). Порівняльні дослідження ефективності та випробування, що включають результати якості життя, є рідкісними, тому рішення про лікування повинні враховувати стан пацієнта та супутні захворювання та часто дотримуватися методу випробувань та помилок. З огляду на діагноз, частково ефективних варіантів лікування, для досягнення зменшення болю та покращення якості життя рекомендується розробити індивідуальну та поетапну фармакологічну стратегію з ретельною увагою до відносного поліпшення симптомів, дотримання лікування та побічних ефектів ліків (151-153).

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тапентадол в Україні не зареєстрований.

Прегабалін, ліганд $\alpha 2$ - δ субодиниць кальцієвого каналу, є найбільш широко вивченим препаратом для ДПН. Більшість досліджень тестування прегабаліну повідомили про сприятливий вплив на частину учасників із зменшенням болю щонайменше на 30-50 % (150,

152, 154-157). Однак, не всі випробування з прегабаліном були позитивними (150, 152, 158, 159), особливо при лікуванні пацієнтів з розвинутою рефрактерною ДПН (156). Побічні ефекти можуть бути більш серйозними у пацієнтів старшого віку (160) і можуть послаблюватися нижчими початковими дозами та більш поступовим титруванням. Пов'язаний препарат, габапентин, також показав ефективність для контролю болю при діабетичній нейропатії і є дешевшим, хоча він не затверджений FDA для цього показання (161).

Дулоксетин є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Дози 60 та 120 мг/добу показали ефективність у лікуванні болю, пов'язаного з ДПН, у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях, хоча деякі з них мали високий рівень відсіву (150, 152, 157, 159). Дулоксетин також покращив якість життя, пов'язану з нейропатією (162). При більш тривалих дослідженнях спостерігалось незначне збільшення рівня А1С у людей з ЦД, які отримували дулоксетин, порівняно з плацебо (163). Небажані явища можуть бути більш важкими у людей похилого віку, але можуть послаблюватися при менших дозах та повільному титруванні дулоксетину.

Тапентадол є центральним діючим опіоїдним анальгетиком, який надає свою знеболюючу дію завдяки агонізму μ -опіоїдних рецепторів та гальмуванню зворотного захоплення норадреналіну. Тапентадол з пролонгованим вивільненням був схвалений FDA для лікування невропатичного болю, асоційованого з ЦД, на основі даних двох багатоцентрових клінічних випробувань, в яких учасникам, яким титрували до оптимальної дози тапентадолу, було випадковим чином призначено продовжувати цю дозу або переходити на плацебо (164,165). Однак обидва використовували схему, розраховану для пацієнтів, які реагували на тапентадол, і тому їх результати не можна узагальнити. Нещодавній систематичний огляд та метааналіз Спеціальної групи з питань невропатичного болю Міжнародної асоціації з вивчення болю виявив, що докази, що підтверджують ефективність тапентадолу у зменшенні невропатичного болю, є безрезультатними (150). Отже, з огляду на високий ризик розвитку залежності та безпеки в порівнянні з відносно помірним зменшенням болю, застосування тапентадолу з пролонгованим вивільненням, зазвичай, не

рекомендується, як терапія першої або другої лінії. Використання будь-яких опіоїдів для лікування хронічного невропатичного болю несе ризик звикання і його слід уникати.

Трициклічні антидепресанти, венлафаксин, карбамазепін та місцево капсаїцин, хоча і не схвалені для лікування больової ДПН, можуть бути ефективними та розглянутими для лікування больової ДПН (137, 150, 152).

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 капсаїцин в Україні не зареєстрований як монопрепарат, проте зареєстровані комбіновані лікарські засоби для зовнішнього застосування на його основі.

Ортостатична гіпотензія

Лікування ортостатичної гіпотензії є складним завданням. Терапевтична мета – мінімізувати постуральні симптоми, а не відновити нормотензію. Більшість пацієнтів потребують, як нефармакологічних заходів (наприклад, забезпечення адекватного прийому солі, уникнення прийому ліків, що посилюють гіпотензію, або використання стискаючих предметів одягу на ногах і животі), так і фармакологічних заходів. Слід заохочувати фізичну активність та фізичні вправи, щоб уникнути декондиціонування, яке, як відомо, посилює ортостатичну непереносимість, а заповнення об'єму рідинами та сіллю є критичним. Були клінічні дослідження, які оцінювали вплив підходу, що включає згадані вище нефармакологічні заходи. Крім того, артеріальний тиск у лежачому положенні, як правило, набагато вищий у цих пацієнтів, часто вимагаючи лікування артеріального тиску перед сном препаратами короткої дії, які також впливають на активність барорецепторів, такими як гуанфацин або клонідин, блокатори кальцію більш короткої дії (наприклад, ізрадипін) або b-блокатори короткої дії, такі як атенолол або метопролол тартрат. Альтернативи можуть включати еналаприл, якщо пацієнти не можуть переносити препарати, яким надається перевага (166-168). Мідодрин та дроксидопа схвалені FDA для лікування ортостатичної гіпотензії.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ісрадипін, мідодрин та дроксидопа в Україні не зареєстровані.

Гастропарез

Лікування діабетичного гастропарезу може бути дуже складним завданням. План з низьким вмістом клітковини та жиру може бути корисним при невеликих частих прийомах їжі з більшою часткою рідких калорій (169-171). Крім того, їжа з невеликим розміром частинок може покращити ключові симптоми (172). Відміна препаратів з несприятливим впливом на перистальтику шлунково-кишкового тракту, включаючи опіюди, антихолінергічні засоби, трициклічні антидепресанти, GLP-1 RA, прамлінтид та, можливо, інгібітори дипептидилпептидази-4, також може поліпшити перистальтику кишечника (169, 173). У випадках важкого гастропарезу необхідні фармакологічні втручання. Лише метоклопрамід, прокінетичний засіб, схвалений FDA для лікування гастропарезу. Однак рівень доказів щодо користі метоклопраміду для лікування гастропарезу є слабким, а враховуючи ризик серйозних побічних ефектів (екстрапірамідні ознаки, такі як гострі дистонічні реакції, індукований медикаментозний паркінсонізм, акатизія та пізня дискінезія), його застосування в лікуванні гастропарезу після більше 12 тижнів не рекомендується FDA або Європейським агентством з лікарських засобів. Він повинен бути зарезервований для важких випадків, які не піддаються іншій терапії (173). Інші варіанти лікування включають домперидон (доступний за межами США) та еритроміцин, який ефективний лише для короткочасного застосування через тахіфілаксії (174,175). Електрична стимуляція шлунка за допомогою хірургічного імплантованого пристрою отримала схвалення від FDA, хоча його ефективність варіюється, і застосування обмежується пацієнтам з важкими симптомами, які не підтримують інші методи лікування (176).

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою прамлінтид в Україні не зареєстрований.

Імпотенція

На додаток до лікування гіпогонадізму, якщо він присутній, лікування еректильної дисфункції може включати інгібітори фосфодіестерази 5 типу, інтракорпоральні або

інтрауретральні простагландини, вакуумні пристрої або протези статевого члена. Як і при лікуванні ДПН, ці втручання не змінюють основної патології та природної історії хвороби, але можуть покращити якість життя пацієнта.

Догляд за ногами

Рекомендації

- 11.31.** Проводити всебічну оцінку стопи принаймні щороку для виявлення факторів ризику розвитку виразок та ампутацій. **В**
- 11.32.** Пацієнтам із ознаками втрати чутливості або попередньої виразки або ампутації слід оглядати ноги під час кожного візиту. **В**
- 11.33.** Отримати попередній анамнез виразки, ампутації, стопи Шарко, ангіопластики або судинної хірургії, куріння сигарет, ретинопатії та захворювань нирок та оцінити поточні симптоми нейропатії (біль, печіння, оніміння) та судинних захворювань (втома ніг, кульгавість). **В**
- 11.34.** Обстеження повинно включати огляд шкіри, оцінку деформацій стопи, неврологічну оцінку (монофіламент 10 г з принаймні ще одним обстеженням: больова чутливість (поколювання шпильками), температура, вібрація) та судинну оцінку, включаючи пульс на ногах і стопах. **В**
- 11.35.** Пацієнтів із симптомами кульгавості, зниженими або відсутніми пульсом на стопах слід направляти на гомілково-плечовий індекс та для подальшої судинної оцінки, якщо це необхідно. **С**
- 11.36.** Багатопрофільні підходи, рекомендовані для фізичних осіб при виразці стопи та стопах високого ризику (наприклад, пацієнти на діалізі та хворі на стопу Шарко або попередні виразки або ампутація). **В**
- 11.37.** Направляйте пацієнтів, які палять або мають анамнез попередніх ускладнень на нижніх кінцівках, втрати захисного відчуття, структурних відхилень або захворювань периферичних артерій, до спеціалістів з догляду за ногами для постійного профілактичного догляду та нагляду протягом усього життя. **С**

11.38. Забезпечити надання профілактичної інформації щодо самообстеження ніг усім хворим на ЦД. **В**

11.39. Використання спеціалізованого терапевтичного взуття рекомендується пацієнтам із ЦД високого ризику, включаючи пацієнтів з важкою невропатією, деформацією стопи, виразками, мозолевим утворенням, слабкою периферичною циркуляцією або ампутацією в анамнезі. **В**

Виразки стоп та ампутація, які є наслідками діабетичної невропатії та/або периферичних артеріальних захворювань (ПАЗ), є загальними і є основними причинами захворюваності та смертності у людей з ЦД.

Раннє розпізнавання та лікування пацієнтів хворих на цукровий діабет та стопи з ризиком розвитку виразок та ампутацій може затримати або запобігти несприятливим наслідкам.

Ризик виразки або ампутації збільшується у людей, які мають такі фактори ризику:

- Поганий глікемічний контроль
- Периферична невропатія з LOPS
- Куріння сигарет
- Деформації стопи
- Передвиразкова мозоль або наріст
- Захворювання периферичних артерій
- Виразка стопи в анамнезі
- Ампутація
- Вади зору
- ХХН (особливо пацієнти, які перебувають на діалізі).

Більше того, є якісні докази, що підтверджують використання відповідного терапевтичного взуття з продемонстрованим зменшенням тиску, яке носить пацієнт, щоб запобігти рецидиву або погіршення стану виразки стопи на підшві стопи. Однак існує дуже мало доказів використання втручань для запобігання першого ураження стопи або загоєння ішемічних, інфікованих, неплантарних/непідшвенних або проксимальних виразок стопи (177). Дослідження конкретних видів взуття продемонстрували, що ортопедичний босоніжний підшовний ортез на основі тиску були ефективнішими у зменшенні рецидиву субметатарзальної підшовної виразки, ніж сучасні ортези стандартної допомоги (178). Клініцистам рекомендується переглянути рекомендації щодо скринінгу ADA для отримання

детальних відомостей та практичних описів того, як виконувати компоненти комплексного обстеження стопи (179).

Коментар робочої групи: Для діагностики діабетичної невропатії можна використовувати діагностичні шкали, наприклад, шкала симптомів невропатії (Neuropathy Symptom Score, NSS). Сума балів > 5 говорить про наявність вираженої невропатії; Мічиганський опитувальник для скринінгу невропатії (MNSI). Сума балів > 2 дозволяє підозрювати наявність невропатії; опитувальник DN4 для діагностики больової невропатії. Сума балів > 4 свідчить про невропатичний характер болю.

Оцінка втрати захисного відчуття

Усі дорослі, які страждають на цукровий діабет, повинні проходити комплексне обстеження стоп принаймні щороку. Детальна оцінка стопи може частіше траплятися у пацієнтів з виразкою в анамнезі або ампутації, деформацією стопи, нечутливими стопами та захворюваннями периферичних артерій (180,181). Для оцінки ризику клініцисти повинні запитати про виразки стопи або ампутацію, невропатичні та периферичні судинні симптоми, погіршення зору, захворювання нирок, вживання тютюну та практики догляду за ногами. Слід провести загальний огляд цілісності шкіри та деформацій опорно-рухового апарату. Судинна оцінка повинна включати огляд та пальпацію пульсу на стопі.

Неврологічний огляд, проведений в рамках обстеження стопи, призначений для виявлення LOPS, а не ранньої невропатії. Монофіламент 10 г є найкориснішим тестом для діагностики LOPS. В ідеалі монофіламент 10 г слід проводити принаймні з однією іншою оцінкою (больова чутливість, поколювання шпилькою, температури або вібрації з використанням камертона 128 Гц або рефлексів зі щиколотки). Відсутність відчуття монофіламенту передбачає LOPS, тоді як принаймні два звичайних тести (і відсутність аномального тесту) виключають LOPS.

Оцінка захворювань периферичних артерій (ЗПА)

Початковий скринінг для ЗПА повинен включати історію зниження швидкості ходьби, втоми ніг, кульгавості та оцінки пульсу

стопи. Тестування гомілково-плечового індексу слід проводити у пацієнтів із симптомами або ознаками ЗПА. Крім того, слід провести як мінімум одне з наступних тестів у пацієнта з діабетичною виразкою стопи та ЗПА: перфузійний тиск шкіри (> 40 мм рт.ст.), тиск на пальці ніг (≥ 30 мм рт.ст.) або транскутанна оксиметрія ($TcPO_2 \geq 25$ мм рт.ст.). Необхідно враховувати термінову візуалізацію судин та реваскуляризацію у пацієнта з діабетичною виразкою стопи та тиском на гомілковостопний суглоб (гомілково-плечовий індекс) < 50 мм рт.ст., тиском на пальці ніг < 30 мм рт.ст. або $TcPO_2 < 25$ мм рт.ст. (137,182).

Освіта пацієнта

Усім пацієнтам з цукровим діабетом, і особливо пацієнтам із захворюваннями стопи з високим ризиком (виразка або ампутація в анамнезі, деформація, LOPS або ЗПА), та їх сім'ям слід забезпечити загальну освіту щодо факторів ризику та належного лікування (183). Пацієнти, яким загрожує ризик, повинні розуміти наслідки деформації стопи, LOPS та ЗПА; належний догляд за стопами, включаючи догляд за нігтями та шкірою; і важливість щоденного моніторингу стоп. Пацієнти з LOPS повинні бути навчені способам використання інших сенсорних способів (пальпація або візуальний огляд за допомогою незламного дзеркала) для спостереження за ранніми проблемами стоп. Слід також обговорити вибір відповідного взуття та використання взуття вдома. Слід оцінити розуміння пацієнтами цих питань та їх фізичну здатність здійснювати належний нагляд та догляд за стопами. Пацієнтам із порушеннями зору, фізичними обмеженнями, що перешкоджають рухам, або когнітивними проблемами, що погіршують їх здатність оцінювати стан стопи та проводити відповідні реакції, потребуватимуть інших людей, таких як члени сім'ї, для допомоги у догляді.

Лікування

Людей з нейропатією або ознаками підвищеного тиску на підшву (наприклад, еритемою, підвищенням температури або мозолем) можна адекватно лікувати за допомогою підбраного взуття для ходьби або спортивного взуття, яке амортизує ноги і перерозподіляє тиск. Людям

з кістковою деформацією (наприклад, молоткоподібні деформації пальців ніг, метатарзії плеснової кістки, вальгусна деформація) може знадобитися надшироке або глибоке взуття. Людям з кістковими деформаціями, включаючи стопу Шарко, які не можуть використовувати комерційне терапевтичне взуття, знадобиться взуття, виготовлене на замовлення. Слід звернути особливу увагу та провести ретельне обстеження, коли слід виключити пацієнтів з нейропатією, яка характеризується гострим початком, гарячою, набряклою ступою або гомілковостопним суглобом та нейроартропатією Шарко. Рання діагностика та лікування нейроартропатії Шарко — найкращий спосіб запобігти деформаціям, що збільшують ризик виразок та ампутації. Звичайний рецепт терапевтичного взуття зазвичай не рекомендується. Однак, пацієнтам слід надати адекватну інформацію щодо вибору відповідного взуття. Загальні рекомендації щодо взуття включають широкий квадратний носок, шнурки з трьома або чотирма отворами з боків, м'який язик, якісні легкі матеріали та достатнім розміром для розміщення м'якої устілки. Використання спеціального терапевтичного взуття може допомогти зменшити ризик майбутніх виразок стопи у пацієнтів із високим ризиком (180,183).

Більшість діабетичних інфекцій стоп полімікробні, з аеробними грамположитивними коками. Стафілококи та стрептококи — найпоширеніші збудники. Рани без ознак інфекції м'яких тканин або кісток не потребують антибіотикотерапії. Емпірична антибіотикотерапія може бути вузько орієнтована на грамположитивні коки у багатьох пацієнтів з гострими інфекціями, але ті, хто ризикує заразитися антибіотикорезистентними організмами або хронічними, раніше пролікованими або важкими інфекціями, потребують схем більш широкого спектру, і їх слід направляти до спеціалізованих центри допомоги (184). Виразка стопи та догляд за ранами може вимагати допомоги лікаря-подолога, ортопеда чи судинного хірурга або фахівця з реабілітації, який має досвід лікування хворих на цукровий діабет (184).

Гіпербарична киснева терапія (ГБКТ) у пацієнтів з діабетичною виразкою стопи має неоднозначні докази, що підтверджують її використання як допоміжне лікування для посилення загоєння ран та запобігання

ампутації (185-188). Добре проведене РКД у 103 пацієнтів, виявило, що ГБКТ не зменшує показання до ампутації або полегшує загоєння ран у порівнянні із комплексним доглядом за ранами у пацієнтів із хронічною діабетичною виразкою стопи (189). Більше того, систематичний огляд Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи заходів щодо поліпшення загоєння хронічних виразок діабетичної стопи прийшов до висновку, що аналіз доказів продовжує створювати методологічні проблеми, оскільки РКД залишається мало, а більшість із них низької якості (186). Таким чином, ГБКТ не має істотного впливу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у пацієнтів з діабетичною виразкою стопи (190,191). Недавній огляд дійшов висновку, що на сьогоднішній день докази залишаються непереконливими щодо клінічної та економічної ефективності ГБКТ як допоміжного лікування до стандартного догляду за ранами при діабетичній виразці стопи (192). Результати голландського дослідження DAMOCLES (Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores? / чи застосування великої кількості кисню лікує виразки нижніх кінцівок?) Продемонстрували, що ГБКТ у пацієнтів з ЦД та ішемічними ранами не суттєво покращує повне загоєння ран та порятунок кінцівок (193). У той час як Центри медичної допомоги в даний час використовують ГБКТ для діабетичних виразок стопи, які не мали успіху при стандартному курсі ранотерапії, коли відсутні вимірювані ознаки загоєння принаймні 30 днів поспіль (194), враховуючи дані, що не підтверджують ефект в даний час, такий підхід не є виправданим. ГБКТ повинна бути темою спільного прийняття рішень перед тим, як лікування буде розглянуто для окремих пацієнтів з діабетичною виразкою стопи (194).

12. Літні люди / люди похилого віку: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Рекомендації

12.1. Розгляньте оцінку медичної, психологічної, функціональної (здатності до самокерування) та соціальної геріатричної сфери у літніх людей, щоб створити основу для визначення цілей

та терапевтичних підходів до лікування діабету. **В**

12.2. Скринінг геріатричних синдромів (тобто, поліпрагмазії, когнітивних порушень, депресії, нетримання сечі, падінь та постійного болю) у дорослих, оскільки вони можуть впливати на самолікування діабету та знижувати якість життя. **В**

Цукровий діабет є дуже поширеним станом здоров'я серед людей, що старіють. Більше чверті людей у віці старше 65 років страждають на діабет, а половина літніх людей мають переддіабет (1, 2), і, як очікується, кількість людей похилого віку, які живуть із цими захворюваннями, швидко зростатиме в найближчі десятиліття. Лікування діабету у літніх людей вимагає регулярної оцінки медичної, психологічної, функціональної та соціальної сфери. У людей похилого віку з діабетом частішають передчасна смерть, функціональна недостатність, прискорена втрата м'язів та супутні хвороби, такі як гіпертонія, ІХС та інсульт, ніж у хворих без діабету. Скринінг на ускладнення діабету у літніх людей слід індивідуалізувати та періодично переглядати, оскільки результати скринінгових тестів можуть впливати на цілі та терапевтичні підходи (3-5). У той же час літні люди, які страждають на діабет, також схильні до більшого ризику, ніж інші літні люди, через декілька поширених геріатричних синдромів, таких як поліпрагмазія, когнітивні порушення, депресія, нетримання сечі, травмуючі падіння та постійний біль (1). Ці умови можуть вплинути на здатність самолікуватися на цукровий діабет літніх людей та якість життя, якщо їх не вирішувати (2,6,7). Див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S004>), щодо цілого ряду питань, які розглядають, як опікувати літніх людей з діабетом.

Описана вище комплексна оцінка може забезпечити основу для визначення цілей та терапевтичних підходів (8-10), включаючи те, чи є доречним направлення на освіту з самокерування діабетом (коли виникають ускладнюючі фактори або коли відбуваються переходи у догляді), або чи існуючий режим занадто складний для здатності пацієнта до самоконтролю або доглядачів, які надають

допомогу. Особливу увагу слід приділити ускладненням, які можуть розвинути протягом короткого періоду часу та/або можуть суттєво погіршити функціональний статус, такі як ускладнення нижніх кінцівок. Зверніться до консенсусної доповіді Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабет у літніх людей» (2).

Нейрокогнітивна функція

Рекомендація

12.3. Скринінг для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції слід проводити для дорослих віком 65 років і старше під час першого відвідування та щороку відповідно. **В**

Літні люди, які страждають на діабет, мають вищий ризик зниження когнітивних здібностей та інституціоналізації (11, 12). Представлення когнітивних порушень варіюється від тонкої виконавчої дисфункції до втрати пам'яті та явної деменції. Люди, які страждають на діабет, мають вищі випадки деменції, хвороби Альцгеймера та судинної деменції, ніж люди з нормальною толерантністю до глюкози (13). Наслідки впливу гіперглікемії та гіперінсулінемії на мозок є сферами інтенсивних досліджень. Поганий контроль рівня глікемії пов'язаний із зниженням когнітивної функції (14, 15), а більша тривалість діабету пов'язана з погіршенням когнітивних функцій. Проводяться постійні дослідження, що визначають, чи запобігання або затримка початку діабету може допомогти підтримати когнітивні функції у літніх людей. Однак дослідження, що вивчають ефекти інтенсивного глікемічного контролю та контролю тиску крові на конкретні цільові показники, не продемонстрували зменшення зниження функції мозку (16, 17).

Клінічні випробування конкретних втручань, включаючи інгібітори холінес-теразі та антагоністи глутаматергії, не показали позитивних терапевтичних переваг у підтримці або суттєвому поліпшенні когнітивної функції або попередженні когнітивного спаду (18). Пілотні дослідження у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями, що оцінюють потенційні переваги інтраназальної інсулінотерапії та терапії метформіном, дають уявлення про майбутні

клінічні випробування та механістичні дослідження (19-21).

Незважаючи на нестачу терапії для запобігання або виправлення когнітивного зниження, раннє виявлення когнітивних порушень має важливі наслідки для лікування діабету. Наявність когнітивних порушень може зробити для клініцистів складним завданням допомогти своїм пацієнтам досягти індивідуальних цілей глікемії, артеріально-го тиску та ліпідів. Когнітивна дисфункція ускладнює пацієнтам виконання складних завдань щодо самообслуговування (22), таких як моніторинг глюкози та регулювання доз інсуліну. Це також заважає їх здатності належним чином підтримувати час прийому їжі та зміст дієти. Коли клініцисти ведуть лікування пацієнтів з когнітивною дисфункцією, дуже важливо спростити схеми прийому препаратів та полегшити та залучити відповідну структуру підтримки, яка допоможе пацієнтові у всіх аспектах догляду.

Літніх людей, які страждають на цукровий діабет, слід ретельно обстежувати та контролювати на предмет когнітивних порушень (2). Для виявлення когнітивних порушень доступні кілька простих інструментів оцінки (23, 24), такі як Мінімальне обстеження психічного стану (25), Mini-Cog (26) та Монреальська когнітивна оцінка (27), які можуть допомогти ідентифікувати пацієнтів, вимагає нейропсихологічної оцінки, особливо тих, у кого є підозра на деменцію (тобто втрата пам'яті та зниження їхньої основної та інструментальної діяльності у повсякденному житті). Щорічний скринінг призначений для дорослих віком від 65 років для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції (4, 28). Скринінг на когнітивні порушення слід додатково розглянути, коли у пацієнта спостерігається значне зниження клінічного статусу через посилення проблем із самообслуговуванням, таких як помилки в підрахунку дози інсуліну, складний підрахунок вуглеводів, пропуск їжі, пропущені дози інсуліну та труднощі розпізнавання, запобігання або лікування гіпоглікемії. Люди, які виявили позитивний результат на когнітивні порушення, повинні отримати відповідну діагностичну оцінку, включаючи направлення до лікаря з питань поведінки для офіційної когнітивної / нейропсихологічної оцінки (29).

Гіпоглікемія

Рекомендації

12.4. Оскільки у літніх людей, які страждають на діабет, ризик гіпоглікемії більший, ніж у молодих людей, епізоди гіпоглікемії слід з'ясовувати та розглядати під час регулярних відвідувань. **В**

12.5. Для літніх людей з діабетом 1 типу слід розглянути можливість постійного моніторингу глюкози для зменшення гіпоглікемії. **А**

Літні люди мають більший ризик гіпоглікемії з багатьох причин, включаючи дефіцит інсуліну, що вимагає терапії інсуліном, та прогресуючу ниркову недостатність (30). Як описано вище, у старших дорослих спостерігаються вищі показники неідентифікованих когнітивних порушень та деменції, що призводить до труднощів у дотриманні складних заходів самообслуговування (наприклад, моніторинг глюкози, корекція дози інсуліну тощо). Зниження когнітивної функції пов'язане з підвищеним ризиком гіпоглікемії, і навпаки, важка гіпоглікемія пов'язана з підвищеним ризиком деменції (31,32). Тому, як обговорювалось у Рекомендації 12.3, важливо регулярно проводити скринінг літніх людей на предмет когнітивних порушень та деменції та обговорювати результати з пацієнтами та їх доглядачами.

Пацієнтів та їх доглядачів слід регулярно запитувати про гіпоглікемію (наприклад, вибрані запитання у профілі діабету) (33) та неінформованість про гіпоглікемію (34). Пацієнтів похилого віку також можна стратифікувати на майбутній ризик розвитку гіпоглікемії за допомогою перевірених калькуляторів ризику (наприклад, модель гіпоглікемії Кайзера) (35). Важливим кроком до зменшення ризику гіпоглікемії є визначення того, чи пропускає пацієнт їжу, чи ненавмисно повторює дози своїх ліків. Можливо, доведеться скоригувати глікемічні цілі та фармакологічні схеми, щоб мінімізувати появу гіпоглікемічних подій (2). Ця рекомендація підтверджується спостереженнями з численних рандомізованих контрольованих досліджень, таких як дослідження «Дія для контролю серцево-судинного ризику при діабеті» (ACCORD).

«Випробування діабету у справах ветеранів» (VADT), які показали, що протоколи

інтенсивного лікування, націлені на A1C, складають < 6,0% із складними схемами прийому препаратів суттєво збільшив ризик гіпоглікемії, яка потребує допомоги, порівняно зі стандартним лікуванням (36,37). Однак ці схеми інтенсивного лікування включали широке застосування інсуліну та мінімальне використання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), і вони передували наявності інгібіторів натрію-глюкози котранспортер 2 (SGLT2).

Для літніх пацієнтів з діабетом 1 типу постійний моніторинг глюкози (CGM) може бути іншим підходом до зниження ризику гіпоглікемії. У Wireless Innovation in Seniors with Diabetes Mellitus/бездротових інноваціях у людей похилого віку під час дослідження цукрового діабету (WISDM) пацієнтів старше 60 років з діабетом 1 типу рандомізували на CGM або стандартний моніторинг глюкози в крові (BGM). Протягом 6 місяців використання CGM призвело до невеликого, але статистично значущого скорочення часу, проведеного з гіпоглікемією (рівень глюкози < 70 мг/дл), порівняно з рутинним моніторингом тест-смужками за допомогою стандартного BGM (скоригована різниця в лікуванні, — 1,9 % [–27 хв на день]; 95 % ДІ від — 2,8 % до –1,1% [від –40 до –16 хв на день]; $P < 0,001$) (38, 39). Незважаючи на те, що нинішня доказова база для літніх людей передусім стосується діабету 1 типу, CGM може бути варіантом для пацієнтів літнього віку з діабетом 2 типу, які використовують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (див. Розділ 7 «Технологія діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>).

Цілі лікування

Рекомендації

12.6. Літні люди, які в цілому здорові з невеликою кількістю супутніх хронічних захворювань та інтактною когнітивною функцією та функціональним статусом, повинні мати нижчі глікемічні цілі (такі як A1C < 7,0-7,5 % [53-58 ммоль/моль]), тоді як ті, у кого є кілька супутніх хронічних захворювань, когнітивні порушення або функціональна залежність повинні мати менш жорсткі глікемічні цілі (такі як A1C < 8,0-8,5 % [64-69 ммоль/моль]). **С**

- 12.7.** Глікемічні цілі для деяких людей похилого віку можна розумно послабити як частину індивідуального догляду, але гіперглікемії, що призводить до симптомів або ризику гострих ускладнень гіперглікемії, слід уникати у всіх пацієнтів. **С**
- 12.8.** Скринінг на ускладнення діабету повинен бути індивідуальним у літніх людей. Особливу увагу слід приділити ускладненням, які призвели б до функціональних порушень. **С**
- 12.9.** Лікування артеріальної гіпертензії до індивідуальних цільових рівнів показано у більшості літніх людей. **С**
- 12.10.** Лікування інших факторів серцево-судинного ризику повинно бути індивідуальним у дорослих людей з урахуванням часових рамок вигоди. Ліпідознижуюча терапія та терапія аспірином можуть принести користь тим, у кого очікувана тривалість життя, принаймні рівна тимчасовим рамкам досліджень первинної профілактики або вторинного втручання. **Е**

Догляд за літніми людьми з діабетом ускладнюється їх клінічною, когнітивною та функціональною неоднорідністю. У деяких людей похилого віку цукровий діабет розвинувся роками раніше та мають суттєві ускладнення, інші нещодавно діагностувались і, можливо, мали роки недиагностованого діабету з наслідками ускладнень, а в інших людей старшого віку може бути справді недавно почате захворювання з незначними ускладненнями (40). У деяких людей похилого віку, які страждають на цукровий діабет, є інші основні хронічні захворювання, суттєва супутня патологія, пов'язана з діабетом, обмежена когнітивна чи фізична робота або слабкість (41,42). Інші люди похилого віку, які страждають на цукровий діабет, мало коморбідні та активні. Тривалість життя дуже варіюється, але часто довша, ніж уявляють клініцисти. Доступні численні прогностичні інструменти щодо тривалості життя для літніх людей (43), включаючи інструменти, спеціально розроблені для літніх людей, які страждають на діабет (44). Надавачі, які доглядають за літніми людьми, хворими на діабет, повинні приймати цю неоднорідність, враховуючи при встановленні та визначенні пріоритетів цілей лікування (9,10) (таблиця 12.1). Крім того, на початку лікування у літніх

людей, які страждають на цукровий діабет, слід проводити оцінку знань щодо лікування та самоконтролю, медичної грамотності та математичної грамотності (числення). Див. Рис. 6.2 щодо факторів, пов'язаних із пацієнтом та захворюваннями, які слід враховувати при визначенні індивідуалізованих цілей глікемії.

A1C використовується як стандартний біомаркер для контролю глікемії у всіх пацієнтів з діабетом, але може мати обмеження у пацієнтів, які мають захворювання, що впливають на обмін еритроцитів (див. Розділ 2 «Класифікація та діагностика діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>, для додаткових деталей щодо обмежень A1C) (45). Багато станів, пов'язаних із збільшенням обміну еритроцитів, таких як гемодіаліз, нещодавня втрата крові або переливання крові або терапія еритропоетином, часто спостерігаються у літніх людей і можуть помилково збільшувати або зменшувати рівень A1C. У цих випадках для встановлення цілей слід використовувати показники глюкози в крові плазми, які вимірюються тест-смужкою та сенсорними датчиками (таблиця 12.1).

Здорові пацієнти з хорошим функціональним статусом

Існує небагато довгострокових досліджень серед людей похилого віку, які демонструють переваги інтенсивного контролю рівня глікемії, артеріального тиску та ліпідів. Пацієнти, від яких можна очікувати, що вони проживуть достатньо довго, щоб скористатися перевагами довготривалого лікування цукрового діабету, які мають хорошу когнітивну та фізичну функцію та вирішили зробити це шляхом спільного прийняття рішень, можуть лікуватися за допомогою терапевтичних втручань та цілей, подібних до для молодих дорослих з діабетом (таблиця 12.1).

Як і у всіх хворих на цукровий діабет, освіта щодо самообслуговування діабету та підтримка самоконтролю діабету є життєво важливими компонентами лікування цукрового діабету для людей похилого віку та їхніх доглядачів. Знання та навички самоврядування слід переоцінювати, коли вносяться зміни в режим або коли функціональні здібності людини зменшуються. Крім того, зниження або погіршення здатності виконувати поведінку щодо самообслуговування діабету може бути ознакою того, що пацієнту по-

Таблиця 12.1. Основи для розгляду цілей лікування глікемії, артеріального тиску та дисліпідемії у літніх людей з діабетом

Характеристики пацієнта/стан здоров'я	Обґрунтування	Розумна мета А1С ‡	Глюкоза натще або до їжі	Глюкоза перед сном	Кров'яний тиск	Ліпіди
Здоровий (кілька супутніх хронічних захворювань, когнітивний і функціональний статус без порушень)	Більша очікувана тривалість життя	<7,0–7,5% (53–58 ммоль/моль)	80–130 мг/дл (4,4–7,2 ммоль/л)	80–180 мг/дл (4,4–10,0 ммоль/л)	<140/90 мм рт.ст.	Статин, якщо немає протипоказань або непереносимості
Складний/середній (кілька супутніх хронічних захворювань * або 2+інструментальних порушення ADL або когнітивні порушення легкого та помірного ступеня)	Проміжна тривалість життя, що залишилася, високий тягар лікування, вразливість до гіпоглікемії, ризик падіння	<8,0% (64 ммоль/моль)	90–150 мг/дл (5,0–8,3 ммоль/л)	100–180 мг/дл (5,6–10,0 ммоль/л)	<140/90 мм рт.ст.	Статин, якщо немає протипоказань або непереносимості
Дуже складне/погане здоров'я (ЛТК або термінальна стадія хронічних захворювань ** або когнітивні порушення від помірного до важкого або порушення ADL 2+)	Обмежена очікувана тривалість життя робить користь невідзначеною	Уникайте покладатися на А1С; Рішення щодо контролю рівня глюкози повинні ґрунтуватися на уникненні гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії	100–180 мг/дл (5,6–10,0 ммоль/л)	110–200 мг/дл (6,1–11,1 ммоль/л)	<150/90 мм рт.ст.	Розгляньте ймовірність користі від статину

Примітки: Ця таблиця представляє консенсусну основу для розгляду цілей лікування глікемії, артеріального тиску та дисліпідемії у людей похилого віку з діабетом. Категорії характеристики хворого є загальними поняттями. Не кожен пацієнт однозначно підпадає під певну категорію. Важливим аспектом індивідуалізації лікування є врахування переваг пацієнта та опікуна. Крім того, стан здоров'я та переваги пацієнта можуть змінюватися з часом. ADL, повсякденна діяльність; ЛТС, довгостроковий догляд. ‡Нижча ціль А1С може бути встановлена для особи, якщо її можна досягти без рецидивуючої чи тяжкої гіпоглікемії чи надмірного тягара лікування.

*Супутні хронічні захворювання є достатньо серйозними, щоб вимагати прийому ліків або контролю способу життя, і можуть включати артрит, рак, серцеву недостатність, депресію, емфізему легень, падіння, гіпертонію, нетримання сечі, хронічну хворобу нирок 3 або гіршої стадії, інфаркт міокарда та інсульт. «Кілька» означає принаймні три, але у багатьох пацієнтів може бути п'ять або більше (60). **Наявність однієї термінальної стадії хронічного захворювання, такого як серцева недостатність 3-4 стадії або кисневозалежна хвороба легень, хронічна хвороба нирок, що потребує діалізу, або неконтрольований метастатичний рак, може викликати значні симптоми або погіршення функціонального стану та значно скоротити тривалість життя тривалість. Адаптовано з Kirkman et al. (3).

трібне направлення на когнітивну та фізичну функціональну оцінку з використанням нормованих за віком інструментів оцінки, а також допоможе встановити структуру підтримки для лікування діабету (3,29).

Пацієнти з ускладненнями та зниженою функціональністю

Для пацієнтів із запущеними ускладненнями діабету, супутніми захворюваннями, що обмежують життя, або значними когнітивними або функціональними порушеннями, розумно встановлювати менш інтенсивні

глікемічні цілі (таблиця 12.1). Фактори, які слід враховувати при індивідуалізації глікемічних цілей, викладені на рис. 6.2. Ці пацієнти рідше отримують вигоду від зменшення ризику розвитку мікросудинних ускладнень і частіше страждають від серйозних побічних ефектів від гіпоглікемії. Однак пацієнти з погано контрольованим діабетом можуть зазнати гострих ускладнень діабету, включаючи дегідратацію, погане загоєння ран та гіперглікемічну гіперосмолярну кому. Глікемічні цілі повинні, як мінімум, уникати цих наслідків.

Вразливі пацієнти в кінці життя

Для пацієнтів, які отримують паліативну допомогу та догляд в кінці життя, основна увага повинна бути спрямована на уникнення гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії, одночасно зменшуючи тягар управління глікемією. Таким чином, коли розвивається органна недостатність, декілька агентів доведеться деінтенсифікувати або припинити. Для вмираючого пацієнта більшість засобів для лікування діабету 2 типу можуть бути вилучені (46). Однак у цьому сценарії немає єдиної думки щодо лікування діабету 1 типу (47). Для отримання додаткової інформації дивіться розділ «Догляд в кінці життя» нижче.

Поза глікемічним контролем

Хоча контроль гіперглікемії може бути важливим у людей старшого віку з діабетом, більше зниження захворюваності та смертності, швидше за все, є результатом контролю інших факторів серцево-судинного ризику, а не лише жорсткого контролю глікемії. У клінічних випробуваннях є вагомі докази значення лікування гіпертонії у літніх людей (48,49), причому лікування гіпертонії до індивідуалізованих цільових рівнів зазначено у більшості. Існує менше доказів гіполіпідемічної терапії та терапії аспірином, хоча користь від цих заходів для первинної профілактики та вторинного втручання, ймовірно, стосуватиметься людей похилого віку, тривалість життя яких дорівнює або перевищує часові рамки клінічних випробувань.

Управління способу життя

Рекомендації

- 12.11.** Для літніх людей рекомендується оптимальне харчування та споживання білка; слід заохочувати регулярні фізичні вправи, включаючи аеробну активність, фізичні вправи на вагу та/або тренування на стійкість, у всіх літніх людей, які можуть безпечно займатися такими видами діяльності. **В**
- 12.12.** Для людей похилого віку з діабетом 2 типу, надмірною вагою / ожирінням та здатністю безпечно займатися спортом, інтенсивне втручання у спосіб життя, орієнтоване на зміни дієти,

фізичну активність помірно втрату маси тіла (наприклад, 5–7 %) слід розглядати з огляду на її переваги для якості життя, рухливості та фізичного функціонування та контролю фактора серцево-метаболічного ризику. **А**

Діабет у населення, що старіє, пов'язаний зі зниженням м'язової сили, поганою якістю м'язів та прискореною втратою м'язової маси, що може призвести до саркопенії та/або остеопенії (51,52). Цукровий діабет також визнаний незалежним фактором ризику слабкості. Слабкість характеризується зниженням фізичної працездатності та підвищеним ризиком погіршення стану здоров'я через фізіологічну вразливість та функціональні або психосоціальні стресові фактори. При недостатньому харчуванні, особливо при недостатньому споживанні білка, може збільшуватися ризик саркопенії та слабкості у літніх людей. Керування слабкості при цукровому діабеті включає оптимальне харчування з достатнім споживанням білка в поєднанні з програмою вправ, що включає аеробні тренування та тренування з опором (53, 54).

Багато людей похилого віку з діабетом типу 2 також страждають від надмірної маси тіла або ожиріння, і буде користь від інтенсивного втручання у спосіб життя. Випробування «Дія для охорони здоров'я при діабеті» (Look AHEAD) описано в розділі 8 «Управління ожирінням для лікування діабету типу 2» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S008>). У дослідженні брали участь пацієнти віком від 45 до 74 років і вимагали, щоб пацієнти могли виконати максимальний тест на фізичні навантаження (55, 56). Хоча дослідження Look AHEAD не дозволило досягти основного результату зменшення серцево-судинних подій, інтенсивне втручання у спосіб життя мало кілька клінічних переваг, важливих для якості життя пацієнтів старшого віку. Переваги включали втрату маси тіла, поліпшення фізичної напруженості, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, зниження систолічного артеріального тиску, зниження рівня А1С та зменшення окружності талії (57). Крім того, кілька підгруп, включаючи учасників, які втратили щонайменше 10 % від базової маси тіла на 1 рік, мали покращені серцево-судинні результати (58). Контроль фактора ризику був покращений завдяки зменшенню використан-

ня антигіпертензивних препаратів, статинів та інсуліну (59). В аналізах з віковим розширенням пацієнти похилого віку (60 – ранні 70-ті роки) мали подібні переваги порівняно з пацієнтами молодшого віку (60,61). Крім того, втручання у спосіб життя принесло вигоду для відповідних результатів старіння, таких як краща фізична функція та якість життя (62-65).

Фармакологічна терапія

Рекомендації

- 12.13.** У пацієнтів похилого віку з діабетом 2 типу і підвищеним ризиком гіпоглікемії, слід надавати перевагу препаратам з низьким ризиком гіпоглікемії. **В**
- 12.14.** Надмірне лікування діабету є поширеним явищем для літніх людей, і його слід уникати. **В**
- 12.15.** Деінтенсифікація (або спрощення) складних схем рекомендується для зменшення ризику гіпоглікемії та поліпрагмазії, якщо це може бути досягнуто в межах індивідуалізованої мети A1C. **В**
- 12.16.** При розробці планів лікування врахувати витрати на догляд та правила страхового покриття, щоб зменшити ризик невідповідності витрат. **В**

Особливої обережності вимагає призначення та моніторинг фармакологічних методів лікування у літніх людей (66). Див. Рис. 9.1 для загальних рекомендацій щодо зниження рівня глюкози для дорослих із діабетом 2 типу та таблиці 9.1 щодо специфічних для пацієнта та препаратів факторів, які слід враховувати при виборі засобів, що знижують рівень глюкози. Вартість може бути важливим фактором, особливо, оскільки літні люди, як правило, отримують багато ліків і живуть на фіксованих доходах (67). Відповідно, витрати на догляд та правила страхового покриття слід враховувати при розробці планів лікування, щоб зменшити ризик невідповідності витрат (68, 69). Див. таблицю 9.2 та таблицю 9.3 щодо середньої щомісячної вартості в США неінсулінознижувальних засобів та інсуліну відповідно. Важливе значення має відповідність складності схеми лікування самоздатності пацієнтів літнього віку та їх доступній соціальній та медичній підтримці. Багато людей похилого віку, які страждають на цукровий діабет, намагаються підтримувати

часті режими моніторингу глюкози в крові та ін'єкції інсуліну, яких вони дотримувались раніше, можливо, протягом багатьох десятиліть, оскільки вони розвивають захворювання, які можуть погіршити їх здатність безпечно дотримуватися свого режиму. Слід встановити індивідуальні глікемічні цілі (рис. 6.2) та періодично коригувати їх на основі співіснуючих хронічних захворювань, когнітивних функцій та функціонального стану (2). Жорсткий контроль рівня глікемії у літніх людей з безліччю захворювань вважається необхідним для лікування та пов'язаний із підвищеним ризиком гіпоглікемії; на жаль, надмірне лікування є поширеним явищем у клінічній практиці (50, 70-73).

Деінтенсифікація схем у пацієнтів, які приймають неінсулінознижуючі ліки, може бути досягнута або зниженням дози, або припиненням прийому деяких ліків, доки зберігаються індивідуальні глікемічні цілі. Коли виявляється, що пацієнти мають режим інсуліну зі складністю, що перевищує їх здатність до самокерування, зниження дози інсуліну може бути недостатнім (74). Показано, що спрощення режиму прийому інсуліну з урахуванням можливостей самоконтролю людини та їх наявна соціальна та медична підтримка в цих ситуаціях зменшує гіпоглікемію та дистрес пов'язаний з захворюванням, без погіршення глікемічного контролю (75-77). На рисунку 12.1 зображено алгоритм, який можна використовувати для спрощення режиму інсуліну (75). Зараз існує безліч досліджень, що оцінюють протоколи деінтенсифікації, які, як правило, демонструють, що деінтенсифікація є безпечною і, можливо, корисною для літніх людей (78). У таблиці 12.2 наведено приклади та обґрунтування ситуацій, коли спрощення деінтенсифікації та / або інсулінового режиму може бути доречним у літніх людей.

Спрощення режиму лікування стосується зміни стратегії зменшення складності режиму прийому ліків, наприклад, зменшення часу прийому, менше перевірки рівня глюкози в крові та зменшення потреби в розрахунках (таких як розрахунки інсуліну з ковзною шкалою або розрахунки інсуліну та вуглеводів). Деінтенсифікація / депресія стосується зменшення дози або частоти введення лікування або припинення лікування взагалі.

ADL, діяльність у повсякденному житті.

Таблиця 12.2. Міркування щодо спрощення режиму лікування та деінтенсифікації/припинення лікування у літніх людей з діабетом (75, 79)

Характеристики пацієнта/стан здоров'я	Розумна мета А1С/лікування	Обґрунтування / міркування	Коли може знадобитися спрощення режиму?	Коли може знадобитися деінтенсифікація/депрескрипція лікування?
<ul style="list-style-type: none"> Здоровий (кілька супутніх хронічних захворювань, непорушений когнітивний і функціональний статус) 	<p>A1C <7,0–7,5 % (53–58 ммоль/моль)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Загалом пацієнти можуть виконувати складні завдання для підтримки належного глікемічного контролю, коли здоров'я стабільне Під час гострого захворювання пацієнти можуть бути більш схильні до ризику помилок у введенні або дозуванні, що може призвести до гіпоглікемії, падінь, переломів тощо. 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо у пацієнтів, які отримують інсулінотерапію (незалежно від А1С), виникає важка або рецидивуюча гіпоглікемія Якщо спостерігаються значні коливання рівня глюкози Якщо після гострого захворювання відбувається когнітивне або функціональне погіршення 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо тяжка або рецидивна гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують неінсулінотерапію, з високим ризиком гіпоглікемії (незалежно від А1С) Якщо спостерігаються значні коливання рівня глюкози За наявності поліпрагмазії
<ul style="list-style-type: none"> Складний/середній (кілька супутніх хронічних захворювань або 2+) Інструментальні порушення ADL або легкі та помірні когнітивні порушення 	<p>A1C <8,0 % (64 ммоль/моль)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Супутні захворювання можуть вплинути на здатність до самоконтролю та здатність уникати гіпоглікемії Композиції препаратів тривалої дії можуть зменшити навантаження на таблетки та ускладнити схему лікування 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо важка або рецидивуюча гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують інсулінотерапію (навіть якщо А1С є відповідним) Якщо не вдається впоратися зі складним режимом інсуліну Якщо є значні зміни в соціальних обставинах, такі як втрата опікуна, зміна життєвої ситуації, або фінансові труднощі 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо важка або рецидивна гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують неінсулінотерапію, з високим ризиком гіпоглікемії (навіть якщо А1С є відповідним) Якщо спостерігаються значні відхилення рівня глюкози За наявності поліпрагмазії
<ul style="list-style-type: none"> Пацієнти, які проживають у громаді, отримують догляд у закладі кваліфікованого догляду для короткочасної реабілітації 	<p>Уникайте покладатися на А1С</p> <p>Цільовий рівень глюкози: 100–200 мг/дл (5,55–11,1 ммоль/л)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Контроль глікемії важливий для одужання, загоєння ран, гідратації та запобігання інфекціям Пацієнти, які одужують після хвороби, можливо, не повернулися до вихідних когнітивних функцій на момент виписки Розглянемо тип підтримки, яку пацієнт отримуватиме вдома 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо під час госпіталізації режим лікування ускладнився, у багатьох випадках доцільно відновити догоспіталізаційний режим лікування під час реабілітації. 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо госпіталізація з приводу гострого захворювання призвела до втрати ваги, анорексії, короткочасного зниження когнітивних функцій та/або втрати фізичної працездатності
<ul style="list-style-type: none"> Дуже складний/поганий стан здоров'я (хронічні захворювання на термінальній стадії або хронічні захворювання, когнітивні порушення від помірного до тяжкого або порушення ADL 2+) 	<p>Уникайте покладатися на А1С. Уникайте гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії</p>	<ul style="list-style-type: none"> Жорсткий контроль глікемії не приносить переваг у цій популяції Слід уникати гіпоглікемії Найважливішими результатами є підтримка когнітивного та функціонального статусу 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо пацієнт перебуває на схемі лікування інсуліном і бажає зменшити кількість ін'єкцій і вимірювань рівня глюкози в крові за допомогою пальця щодня Якщо пацієнт має непослідовний режим харчування 	<ul style="list-style-type: none"> При застосуванні неінсулінових препаратів із високим ризиком гіпоглікемії в контексті когнітивної дисфункції, депресії, анорексії або непослідовного режиму харчування Якщо прийом будь-яких ліків без очевидних переваг
<p>Наприкінці життя</p>	<p>Уникайте гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії</p>	<ul style="list-style-type: none"> Мета полягає в тому, щоб забезпечити комфорт і уникнути завдань або втручань, які викликають біль або дискомфорт Опікуни важливі для надання медичної допомоги та підтримки якості життя 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо є біль або дискомфорт, викликаний лікуванням (наприклад, ін'єкціями або пальцями) 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо опікун відчуває надмірний стрес через складність лікування Якщо приймає будь-які ліки без явної користі щодо покращення симптомів та/або комфорту

Примітки: Спрощення режиму лікування стосується зміни стратегії для зменшення складності режиму лікування (наприклад, менша кількість разів введення, менше перевірок рівня глюкози в крові) і зменшення потреби в обчисленнях (таких як обчислення інсуліну за ковзною шкалою або обчислення співвідношення інсулін-вуглеводи). Деінтенсифікація/зменшення призначення відноситься до зменшення дози або частоти введення лікування або повного припинення лікування. ADL, повсякденна діяльність; LTC, довгостроковий догляд.

Метформін

Метформін є препаратом першої лінії для літніх людей з діабетом 2 типу. Недавні дослідження показали, що його можна безпечно застосовувати у пацієнтів із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (81). Однак, він протипоказаний у пацієнтів з підтвердженою нирковою недостатністю і повинен використовуватись з обережністю у пацієнтів з порушенням функції печінки або застійною серцевою недостатністю, оскільки підвищується ризик лактат-ацидозу. Метформін можна тимчасово припинити перед процедурами, під час госпіталізації та коли гострі захворювання можуть порушити роботу нирок або печінки. Крім того, метформін може спричинити побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та зниження апетиту, що може бути проблематичним для деяких літніх людей. Зменшення або елімінація метформіну може бути необхідним для пацієнтів, які відчувають стійкі шлунково-кишкові побічні ефекти.

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони, якщо їх взагалі застосовувати, слід обережно застосовувати тим пацієнтам, які перебувають на інсулінотерапії, а також пацієнтам, які страждають на застійну серцеву недостатність, остеопороз, падіння або переломи та / або макулярний набряк (82, 83).

Секретагоги інсуліну

Сульфонілсечовини та інші секретагоги інсуліну пов'язані з гіпоглікемією, і їх слід застосовувати з обережністю. При їх використанні переважними є сульфонілсечовини з меншою тривалістю дії, такі як гліпізид або глімепірид. Глібурид є довготривалою сульфонілсечовиною, і його слід уникати у літніх людей (84).

Терапія на основі інкретину

Пероральні інгібітори дипептидилпептидази 4 (DPP-4) мають незначну кількість побічних ефектів та мінімальний ризик гіпоглікемії, однак їх вартість може стати перешкодою для деяких літніх пацієнтів. Інгібітори DPP-4 не збільшують основних несприятливих наслідків для серцево-судинної системи (85). В ході випробувань цього класу препаратів, схоже, відсутні взаємодії за віковими групами (86-88).

Проблема інтерпретації віково-стратифікованих аналізів цього класу лікарських засобів та інших досліджень серцево-судинних результатів полягає в тому, що, хоча більшість цих аналізів були попередньо визначеними, вони не мали можливості виявити відмінності.

Агоністи рецепторів GLP-1 продемонстрували користь для серцево-судинної системи серед пацієнтів із встановленою атеросклеротичною серцево-судинною патологією (ССЗ), і новіші дослідження розширюють наше розуміння їх користі в інших популяціях (85). Див. Розділ 9 «Фармакологічний підхід до глікемічного лікування» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>) та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21S010>) для більш широкого обговорення щодо конкретних показань для цього класу. Стратифікований аналіз кількох випробувань цього класу препаратів вказує на складну взаємодію з віком. У дослідженні Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results: Ліраглутид вплив та дія на діабет: Оцінка результатів серцево-судинних результатів (LEADER) з ліраглутидом у пацієнтів віком 50 років із ССЗ на початковому рівні спостерігалось зниження первинного результату (n = 7,598; коефіцієнт ризику [HR] 0,83), тоді як у віці ≥ 60 років без встановленого ССЗ мали суттєво несприятливий результат (n = 1,742; HR 1,20, P = 0,04), за винятком невеликої підгрупи осіб віком ≥ 75 років (89,90). Подібну тенденцію спостерігали в дослідженні Harmony Outcomes з альбіглутидом, порівнюючи учасників віком < 65 років з тими, хто віком 65-75 років, та меншою групою ≥ 75 років (91). Хоча дані щодо цього класу для пацієнтів старшого віку продовжують зростати, існує ряд практичних питань, які слід враховувати для пацієнтів літнього віку. Ці препарати є ін'єкційними препаратами (за винятком перорального семаглутиду) (92), які потребують зорових, рухових та когнітивних навичок для належного введення. Вони також можуть бути пов'язані з нудотою, блювотою та діареєю. З огляду на шлунково-кишкові побічні ефекти цього класу, агоністи рецепторів GLP-1 не можуть бути кращими у пацієнтів літнього віку, які страждають на незрозумілу втрату маси тіла.

Інгібітори натрію – глюкози котранспортер 2

Інгібітори SGLT2 вводяться перорально, що може бути зручним для людей похилого віку з діабетом. У пацієнтів із встановленим АССС3 ці агенти виявляють корисний вплив (85). Встановлено, що цей клас засобів також є корисним для пацієнтів із серцевою недостатністю та уповільнює прогресування ХХН. Див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>) та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>) для більш широкої дискусії щодо показань до цього класу агентів. Стратифікований аналіз випробувань цього класу препаратів показує, що пацієнти старшого віку мають подібні або більші переваги, ніж молоді пацієнти (93-95). Доки розуміння клінічних переваг цього класу еволюціонує, побічні ефекти, такі як виснаження об'єму, можуть бути більшими за частоту у старших пацієнтів.

Інсулінотерапія

Застосування інсулінотерапії вимагає, щоб пацієнти або особи, що доглядають за ними, мали хороші зорові та моторичні здібності та когнітивні здібності. Інсулінотерапія покладається на здатність пацієнта старшого віку вводити інсулін самостійно або за сприянням доглядача. Дози інсуліну слід титрувати для досягнення індивідуальних цілей глікемії та для уникнення гіпоглікемії.

Ін'єкційна терапія базального інсуліну один раз на добу асоціюється з мінімальними побічними ефектами і може бути розумним варіантом у багатьох літніх пацієнтів. Багато-разові щоденні ін'єкції інсуліну можуть бути занадто складними для пацієнтів старшого віку з розвиненими ускладненнями діабету, супутніми хронічними захворюваннями, або обмеженим функціональним статусом. Рисунок 12.1 забезпечує потенційний підхід до спрощення режиму інсуліну.

Інші фактори, які слід врахувати

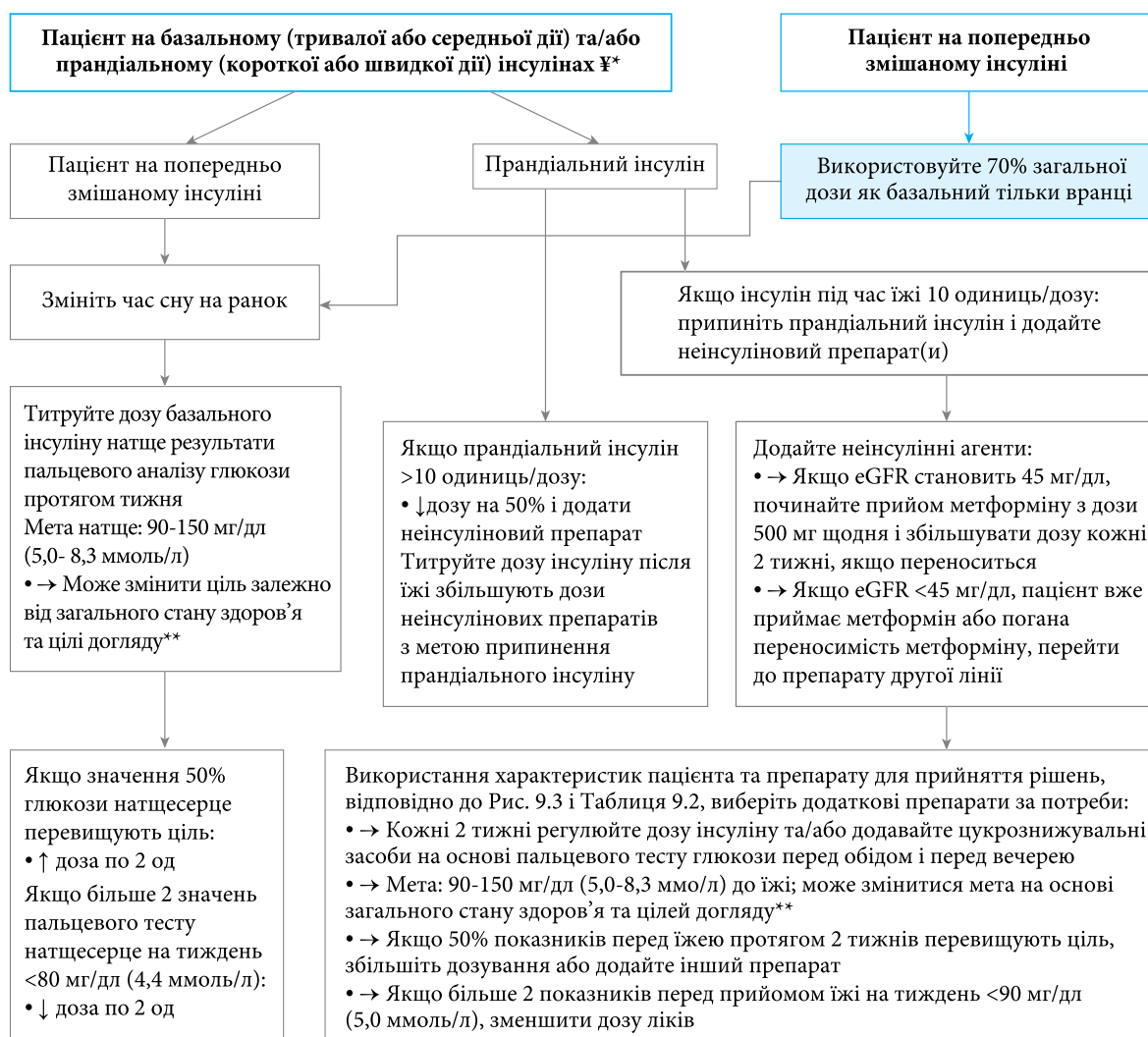
Потреби літніх людей, хворих на цукровий діабет, та їхніх опікунів/доглядачів повинні бути оцінені відповідно до розробленого плану допомоги. Порушення соціального функціонування може знизити якість життя

цих пацієнтів та підвищити ризик від функціональної залежності (7). Потрібно врахувати життєву ситуацію пацієнта, оскільки це може вплинути на лікування діабету та потреби у підтримці. Мережі соціальної та інструментальної підтримки (наприклад, дорослі діти, особи, що доглядають за ними), які надають інструментальну чи емоційну підтримку людям похилого віку, які страждають на діабет, повинні бути включені в обговорення питань управління діабетом та спільне прийняття рішень.

Літні люди, які перебувають у закладах, що в допоміжних житлових приміщеннях, можуть не мати допомоги у призначенні власних ліків, тоді як ті, хто проживає в будинку для престарілих (громадських центрах), можуть повністю покладатися на план догляду та підтримку медсестер. Тим, хто отримує паліативну допомогу (з хоспісом або без нього), може знадобитися підхід, який підкреслює комфорт та управління симптомами, одночасно деактивуючи суворий контроль обміну речовин та артеріального тиску.

Спеціальні варіанти для літніх людей з цукровим діабетом 1 типу

Частково завдяки успіху сучасного лікування діабету, пацієнти з діабетом 1 типу живуть довше, і кількість цих пацієнтів старше 65 років зростає (96-99). Багато рекомендацій у цьому розділі щодо всебічної гериатричної оцінки та персоналізації цілей та методів лікування безпосередньо стосуються людей похилого віку з діабетом 1 типу; однак ця група людей має унікальні проблеми і потребує чітких міркувань щодо лікування (100). Інсулін є важливою життєзберігаючою терапією для хворих на діабет 1 типу, на відміну від хворих на цукровий діабет 2 типу. Щоб уникнути діабетичного кетоацидозу, літнім людям із діабетом 1 типу потрібна форма базового інсуліну, навіть коли вони не можуть приймати їжу. Інсулін може надходити через інсулінову помпу або ін'єкції. CGM схвалений для використання Medicare і може зіграти вирішальну роль у поліпшенні рівня A1C, зменшенні глікемічної мінливості та зменшенні ризику гіпоглікемії (101) (див. Розділ 7 «Технологія діабету», <https://>



Додаткові поради

- → Не використовуйте інсулін швидкої та короткої дії перед сном
- → Під час коригування прандіального інсуліну можна використовувати спрощену ковзаючу шкала, наприклад:
 - → Рівень глюкози перед прийомом їжі >250 мг/дл (13,9 ммоль/л), дайте 2 одиниці інсуліну короткої або швидкої дії
 - → Рівень глюкози перед прийомом їжі >350 мг/дл (19,4 ммоль/л), дайте 4 одиниці

Рис. 12.1. Алгоритм спрощення режиму введення інсуліну для літніх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Примітки: eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. *Базальні інсуліни: гларгін U-100 і U-300, детемір, деглудек і людський NPH. **Див. таблицю 13.1. †Прандіальні інсуліни: короткої дії (звичайний людський інсулін) або швидкодіючі (лізпро, аспарт, глулізін).

‡Попередньо змішані інсуліни: продукти 70/30, 75/25 і 50/50. Адаптовано з дозову Munshi та колег (75, 79, 80).

doi.org/10.2337/dc21-S007 та розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії», <https://doi.org/10.2337/dc21S009>). У пацієнтів старшого віку з діабетом 1 типу введення інсуліну може ускладнитися, оскільки виникають ускладнення, когнітивні порушення та функціональні порушення. Це підвищує важливість доглядачів у житті цих пацієн-

тів. Пацієнтам із похилим віком, які страждають на діабет 1 типу, потрібні місця для довготривалого догляду (long-term care-LTC) (тобто будинків престарілих та кваліфікованих установ для догляду), і, на жаль, ці пацієнти стикаються з надавачами, які не знайомі з інсуліновими помпами або CGM. Деякі надавачі можуть не знати про різницю

між діабетом 1 та 2 типу. У цих випадках пацієнт або його сім'я можуть бути більш знайомі з лікуванням діабету, ніж надавачі. Рекомендується навчання відповідного допоміжного персоналу та надавачів послуг з реабілітації та установ LTC щодо дозування інсуліну та використання помп та CGM як частина загальної освіти щодо діабету (див. Рекомендації 12.17 та 12.18).

Лікування у кваліфікованих медичних закладах і будинках престарілих

Рекомендації

12.17. Розгляньте можливість вивчення дисципліни для персоналу служб довготривалого догляду та реабілітації для поліпшення управління літніми людьми, які страждають на цукровий діабет. E

12.18. Пацієнтам із діабетом, які перебувають у закладах довготривалого догляду, потрібна ретельна оцінка, щоб встановити індивідуальні глікемічні цілі та зробити відповідний вибір препаратів, що знижують рівень глюкози, на основі їх клінічного та функціонального стану. E

Лікування діабету в умовах LTC є унікальним. Індивідуалізація медичного обслуговування важлива для всіх пацієнтів; однак практичні вказівки потрібні медичним працівникам, а також персоналу LTC та доглядачам (102). Навчання повинно включати виявлення діабету та інституційну оцінку якості. Установи LTC повинні розробити власну політику та процедури для запобігання та лікування гіпоглікемії.

Ресурси

Співробітники закладів LTC повинні отримати відповідну освіту щодо діабету, щоб поліпшити управління літніми хворими на діабет. Лікування для кожного пацієнта повинно бути індивідуальним. Спеціальні міркування щодо лікування включають необхідність уникати як гіпоглікемії, так і ускладнень гіперглікемії (2,103). Для отримання додаткової інформації дивіться заяву про позицію ADA «Лікування діабету в умовах тривалого догляду та будинках престарілих» (102).

Рекомендації з харчування

Літня людина, який проживає в установі LTC, може мати нерегулярне та непередбачуване споживання їжі, недоїдання, анорексію та порушення ковтання. Більше того, терапевтичні дієти можуть ненавмисно призвести до зменшення споживання їжі та сприятимуть ненавмисній втраті маси тіла та недоїданню. Дієта, пристосована до культури, уподобань та особистих цілей пацієнта, може підвищити якість життя, задоволеність їжею та стан харчування (104). Може бути корисно давати інсулін після їжі, щоб переконатися, що доза відповідає кількості вуглеводів, які пацієнт споживає під час їжі.

Гіпоглікемія

Літні люди, які страждають на цукровий діабет при LTC, особливо вразливі до гіпоглікемії. Вони мають непропорційно велику кількість клінічних ускладнень та супутніх захворювань, які можуть збільшити ризик гіпоглікемії: порушення когнітивної та ниркової функції, уповільнена гормональна регуляція та контррегуляція, неоптимальна гідратація, мінливий апетит та харчування, поліпрагмазія та уповільнена кишкова абсорбція (105). Пероральні препарати можуть досягти глікемічних результатів у популяціях LTC, подібних до базального інсуліну (70,106).

Інше міркування щодо встановлення LTC полягає в тому, що, на відміну від лікарняних, від медичних працівників не вимагається щоденна оцінка пацієнтів. Відповідно до федеральних керівних принципів, оцінки повинні проводитись принаймні кожні 30 днів протягом перших 90 днів після госпіталізації, а потім принаймні раз на 60 днів. Хоча на практиці пацієнтів насправді можна бачити частіше, стурбованість полягає в тому, що пацієнти можуть мати неконтрольований рівень глюкози або більші відхилення від норми без повідомлення лікарю. Надавачі можуть вносити корективи в схеми лікування телефоном, факсом або особисто безпосередньо в установах LTC, за умови, що їм своєчасно повідомляють про проблеми з управлінням глюкозою в крові із стандартизованої системи оповіщення. Можна розглянути таку стратегію оповіщення:

1. Негайно зателефонуйте надавачу у випадках низького рівня глюкози в крові (< 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]).

2. Телефонуйте якомога швидше, коли:

- а)** значення глюкози становить 70-100 мг/дл (3,9-5,6 ммоль/л) (може знадобитися коригувати режим),
- б)** показники глюкози складають > 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) з 24-годинним періодом,
- в)** показники глюкози складають > 300 мг/дл (16,7 ммоль/л) протягом 2 днів поспіль,
- г)** будь-яке значення занадто велике для глюкометра, або
- д)** пацієнт хворобливий, має блювоту, симптоматичну гіперглікемію або поганий прийом через рот.

Догляд в кінці життя*Рекомендації*

12.19. Коли паліативна допомога потрібна літнім людям з діабетом, постачальники повинні розпочати бесіди щодо цілей та інтенсивності допомоги. Строгий контроль рівня глюкози та артеріального тиску може не бути необхідним, і зменшення терапії може бути доцільним. Подібним чином інтенсивність лікування ліпідів може бути послаблена, і скасування ліпідознижуючої терапії може бути доцільним. **A**

12.20. Загальний комфорт, запобігання тяжким симптомам та збереження якості життя та гідності є основними цілями лікування цукрового діабету в кінці життя. **C**

Ведення літньої людини в кінці життя, яка отримує паліативні ліки або догляд у хоспісі, є унікальною ситуацією. Загалом паліативна медицина сприяє підвищенню комфорту, контролю та профілактики симптомів (біль, гіпоглікемія, гіперглікемія та дегідратація), а також збереженню гідності та якості життя у пацієнтів з обмеженою тривалістю життя (103, 107). В умовах паліативної допомоги надавачі повинні розпочати бесіди щодо цілей та інтенсивності допомоги при цукровому діабеті; суворий контроль рівня глюкози та артеріального тиску може не узгоджуватися з досягненням комфорту та якості життя. У багатоцентровому дослідженні було встановлено, що призначення

статинів серед пацієнтів, які перебувають на паліативній допомозі, покращує якість життя, тоді як подібні дані щодо контролю рівня глюкози та артеріального тиску поки відсутні (108-110). Пацієнт має право відмовитись від тестування та лікування, якщо надавачі можуть розглянути питання про лікування та обмеження діагностичного тестування, включаючи зменшення частоти моніторингу рівня глюкози в крові (111, 112). Цілі глюкози повинні бути спрямовані на запобігання гіпоглікемії та гіперглікемії. Лікувальні заходи повинні враховувати якість життя. Необхідний ретельний контроль прийому через рот. У процесі прийняття рішень може знадобитися залучення пацієнта, сім'ї та тих, хто доглядає, що призведе до розробки плану допомоги, який є одночасно зручним та ефективним для цілей лікування (113). Фармакологічна терапія може включати пероральні препарати першої лінії з подальшим спрощеним режимом інсуліну. При необхідності може бути застосований базальний інсулін у супроводі пероральних препаратів і без інсуліну швидкої дії. Агенти, які можуть викликати шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота або надмірна втрата маси тіла, можуть бути невдалим вибором у цьому режимі. У міру прогресування симптомів деякі засоби можуть повільно зменшуватися та припинятися.

Були запропоновані різні категорії пацієнтів для лікування діабету у пацієнтів із запущеним захворюванням (47).

1. Стабільний пацієнт: Продовжуйте попередній режим лікування пацієнта, зосереджуючи увагу на профілактиці гіпоглікемії та лікуванні гіперглікемії за допомогою тесту на глюкозу в крові, підтримуючи низький рівень ниркового порогу глюкози. Існує дуже мала роль для моніторингу та зниження рівня A1C.

2. Пацієнт з органною недостатністю: запобігання гіпоглікемії є більш значущим. Необхідно запобігати зневодненню та лікувати його. У людей з діабетом 1 типу введення інсуліну може бути зменшено, оскільки пероральне споживання їжі зменшується, але не слід припиняти. Для тих, хто страждає на діабет 2 типу, слід зменшити дозу препаратів, які можуть спричинити гіпоглікемію. Основна мета — уникнути

гіпоглікемії, враховуючи значення глюкози на верхньому рівні бажаного цільового діапазону.

3. Пацієнт, що вмирає: для пацієнтів з діабетом 2 типу припинення прийому всіх ліків може бути розумним підходом, оскільки пацієнти навряд чи прийматимуть перорально. У пацієнтів з діабетом 1 типу єди-

ної думки немає, але невелика кількість базального інсуліну може підтримувати рівень глюкози та запобігати гострим гіперглікемічним ускладненням.

Список літератури знаходиться в редакції та на сайті журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром <https://doms.org.ua>

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Глоба Євгенія Вікторівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Гончарова Ольга Аркадіївна	професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського Національного медичного університету;
Зелінська Наталія Борисівна	завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України;
Микитюк Мирослава Ростиславівна	заступник директора державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);

**Склад мультидисциплінарної робочої групи
з опрацювання клінічної настанови**

Орленко Валерія Леонідівна	керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Очеретенко Валентина Дмитрівна	голова громадської організації «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація» (за згодою);
Паньків Володимир Іванович	завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Пашковська Наталія Вікторівна	завідуюча кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д. мед. н., професор (за згодою);
Петренко Людмила Іванівна	директор Міжнародної діабетичної асоціації України (за згодою);
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Прудіус Пилип Григорович	головний лікар комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради» (за згодою);
Сіренко Юрій Миколайович	завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Соколова Любов Костянтинівна	керівник відділу діабетології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Спринчук Наталя Андріївна	завідуюча відділенням дитячої ендокринної патології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Урбанович Аліна Мечиславівна	завідуюча кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Юзвенко Тетяна Юріївна	заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

**Гуленко Оксана
Іванівна**

начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Державного підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови
робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти

**Дідушко Оксана
Миколаївна**

професор кафедри ендокринології Івано-Франківського
Національного медичного університету, д. мед. н., професор

**Вернигородський
Віктор Сергійович**

професор кафедри ендокринології з курсом післядипломної
освіти Вінницького національного медичного університету
ім М. І. Пирогова, д. мед. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

БМРГК	безперервний моніторинг глюкози крові
A1C - HbA1C	глікований гемоглобін
MODY	діабет дорослого типу у молодих
real-time CGM	безперервний моніторинг глюкози в реальному часі
АГПП-1	агоніст глюкагоноподібного пептиду-1
АПФ	ангіотензин-перетворювальний фактор
АССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання
БПШ	безперервна підшкірна інфузія інсуліну
пБМРГК	пристрої безперервного моніторингу рівня глюкоз крові
БРА	блокатор рецептора ангіотензину
БЩЦ	багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну
ВВГТТ	внутрішньовенний глюкозолерантний тест
в/в	внутрішньовенно
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГБКТ	гіпербарична киснева терапія
ГК	глюкоза крові
ГУН	гостре ураження нирки
ГПН	глюкоза плазми натще
ЗПА	захворювання периферичних артерій
КН	клінічна настанова
ПГН	порушення глюкози натще
ПГ	пострандіальна глюкоза
ПТТ	порушення толерантності до глюкози
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1

Список скорочень

ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ДКА	діабетичний кетоацидоз
ДПП-IV	дипептидилпептидаза-IV
ІНЗКТГ-2 (SGLT2)	інгібітор натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
НЗКТГ2	натрій-залежний ко-транспортер глюкози-2
ПКР	позаклітинна рідина
ПТТГ	пероральний тест на толерантність до глюкози
п/ш	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СКГК	самоконтроль глюкози в крові
СНзбФВ	серцева недостатність із збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
CCM (Chronic Care Model)	модель постійного догляду
АСССЗ (ASCVD)	атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
ТЗД	тіазолідиндіони
ЦД	цукровий діабет
ЦД1	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	цукровий діабет 2 типу

Diabetes. Clinical guidelines

The multidisciplinary team of authors

Abstract

Diabetes is one of the most common human diseases. In various countries of the world, the number of patients with diabetes is 4-7 % of the total population. The incidence of diabetes increases with age and reaches 10-15% after the age of 65. The prevalence of diabetes in the world has a significant tendency to increase. A comparison of the prevalence of diabetes shows that in developed countries, a significant increase in diabetes is predicted for 2030 in people over 65; at the same time, developing countries are characterized by an increase in the number of diabetes patients aged 45-64. Today, there are 371 million people with diabetes in the world, and by 2025, 552 million people with diabetes are expected. Epidemiological studies of diabetes in Ukraine indicate a constant increase in the number of patients. This clinical guideline (CG) is a version of the clinical guideline of the American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, adapted for the health care system of Ukraine, which was chosen by the working group as an example of the best practice of providing medical care assistance to patients with diabetes and is based on evidence-based medicine data regarding the effectiveness and safety of medical interventions, pharmacotherapy and organisational principles of its provision. The clinical guideline was selected on the basis of objective evaluation criteria using an international tool — the AGREE II Guideline Expertise and Evaluation Questionnaire. The proposed CG should not be regarded as a standard of medical treatment. Compliance with the provisions of the CG is not a guarantee of successful treatment in each specific case, it cannot be considered as a guide that includes all necessary treatment methods or, on the contrary, excludes others. The final decision regarding the choice of a specific clinical procedure or treatment plan should be made by the doctor, taking into account the clinical condition of the patient and the possibilities for carrying out diagnostic and treatment measures in a medical institution. CG "Diabetes" aims to provide assistance to the doctor and patient in making a rational decision in various clinical situations, is informational support for improving the quality of clinical practice based on evidence of the effectiveness of the use of certain medical technologies, drugs and organisational resources of medical care.

Key words: diabetes, American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Ukraine, medical care



**До 80-річчя від дня народження
Ігоря Порфирійовича Шлапака**

Спогади про колегу і Вчителя

Галушко О. А.

Є люди, які одного разу входять у твою долю, завойовують твоє серце і залишаються там назавжди. Вони ведуть тебе по життю, вчасно підказуючи вірний шлях і підправляючи невпевнені і помилкові кроки. А потім уходять, залишаючи по собі тяжкий і невгамовний біль утрати. Таким був Ігор Порфірійович Шлапак — доктор медичних наук, професор, який протягом майже 20 років (1996–2015) завідував кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Є люди, які одного разу входять у твою долю, завойовують твоє серце і залишаються там назавжди. Вони ведуть тебе по життю, вчасно підказуючи вірний шлях і підправляючи невпевнені і помилкові кроки. А потім уходять, залишаючи по собі тяжкий і невгамовний біль утрати. Таким був Ігор Порфірійович Шлапак, доктор медичних наук, професор, який протягом майже 20 років (1996–2015) завідував кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Ігор Порфірійович Шлапак народився 29 вересня 1943 року в сім'ї педагогів на Вінниччині. В 1968 році закінчив з відзнакою Київський медичний інститут імені О. О. Богомольця, в 1970 році вступив до аспірантури на кафедру анестезіології і реаніматології Київського державного інституту удосконалення лікарів, міцно зв'язавши своє життя з цим науковим і навчальним закладом. Після захисту кандидатської дисертації (1975) працював асистентом, а з 1987 року — доцентом кафедри анестезіології і реаніматології. Сухі цифри біографії. А за ними — щоденна праця, сотні хворих, операцій, знеболювань. Сьогодні мало хто знає, але широке застосування подовженої спінальної анестезії розпочалося в Україні після того, як майбутній професор І. П. Шлапак показав у своїй докторській дисертації (1995 р.) переваги цього методу знеболювання, обґрунтував можливість застосування ад'ютантів

і передбачив основні схеми сучасної нейроаксіальної анестезії.

Наукові інтереси І. П. Шлапака були надзвичайно широкими і стосувалися проблем інтенсивної терапії черепно-мозкової та поєднаної травм, гострих отруєнь та інсультів, сепсису, шоку, гострого панкреатиту, лікування больових синдромів, застосування регіонарної анестезії тощо. Думки та ідеї Ігоря Порфірійовича стали підґрунтям понад 350 наукових публікацій з різних проблем анестезіології та інтенсивної терапії, серед яких — 17 наукових посібників і монографій. Він був членом редакційних рад і редколегій 7 наукових медичних часописів, беззмінним головним організатором і співголовою оргкомітету міжнародних форумів «Британо-Український Симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії», що стали відомими і популярними не тільки в Україні, але й далеко за її межами.

Серед наукових напрямків, які розвивав Ігор Порфірійович Шлапак, значне місце посідали проблеми цукрового діабету. Він був автором багатьох статей, посібників і статей у вітчизняних і закордонних виданнях, присвячених лікуванню гострих ускладнень цукрового діабету та інтенсивній терапії невідкладних станів в ендокринології. А навчальний посібник «Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога» став справжнім бестселером і настільною книгою для цілого покоління українських анестезіологів.

Сотні учнів серед лікарів по всій Україні, незліченна кількість молодих фахівців-інтернів, широке коло викладачів і колег по кафедрі, багато з яких самі вже стали професорами й доцентами, вважають вчителем саме Ігоря Порфірійовича. Круговерть життя... І ніколи, особливо, якщо питання стосувалося майбут-

Галушко О. А.,
д. мед. н., проф.

Приватний вищий навчальний заклад
«Київський медичний університет», м.Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>



З батьками

ньої долі того чи іншого колеги, Ігор Порфірійович не поспішав. Не поспішав із прийняттям різкого чи необдуманого рішення. «З цією думкою треба переспати!» – нерідко говорив Ігор Порфірійович з приводу тієї чи іншої «ризикованої» пропозиції. І ці слова стали крилатими, їх знали і повторювали усі співробітники кафедри як приклад поміркованості і мудрості.

Є ще одна когорта людей, для яких ім'я Ігоря Порфірійовича Шлапака назавжди залишиться одним з найголовніших у житті. Двадцять шість кандидатів та сім докторів медичних наук підготував професор І. П. Шлапак. Усі вони залишають у серці ім'я Ігоря Порфірійовича як наукового батька, людини, що відкрила двері і дала дорогу у широкий світ науки.

Ігор Порфірійович Шлапак здобув значного академічного визнання в науковому середовищі країни: заслужений діяч науки і техніки України (2003), академік Академії наук вищої освіти (2010), віце-президент Асоціації анестезіологів України, Голова Спеціалізованої вченої ради Д.26.613.02 по



З братом Анатолієм

захисту докторських і кандидатських дисертацій при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член Проблемної комісії з анестезіології та інтенсивної терапії МОЗ та НАМН України.

Видатний науковець, Вчитель, Лікар... А ще він був звичайною людиною. Він дуже любив Україну, був її справжнім патріотом. Він добре знав і любив українську поезію і українську пісню, щиро переживав за сьогоднішній день і майбутнє України, за долю народу, за долю дітей і онуків. І щиро бажав усім добра і миру...

Ігор Порфірійович був чуйним до чужої біди і швидко відгукувався на прохання про допомогу. Він однаково ретельно ставився як до консультації майбутнього Президента України у м. Відні, так і до консультації простої людини в районній лікарні на Київщині, Черкащині чи Луганщині. Одного разу він розповідав, як зимою провів 16 жахливих годин в «Жигулях» по дорозі на Луганщину, коли консультував родича місцевого лікаря. Зимова дорога була на стільки складна, що декілька разів він міг перетворитися з консультанта на постраждалого. А одного разу дорогою до лікарні «Феофанія» він таки потрапив в аварію. На щастя тоді професор не постраждав (лише отримав забій плеча), але до кінцевого пункту добрався вже іншим автомобілем і свою місію виконав у повному обсязі... Останніми роками йому важко було особисто консультувати хворих, і в інші міста він вже спрямовував свої учнів — молодих співробітників кафедри. Проте, його досвід та поради як щодо конкретного хворого, так і стосовно принципів проведення таких консультацій були безцінними.

Він дуже добре розбирався в людях. І міг одразу побачити у надміру пихатому і «пер-



З колегами в операційній київської міської лікарні №15



На конференції



Книжки про цукровий діабет

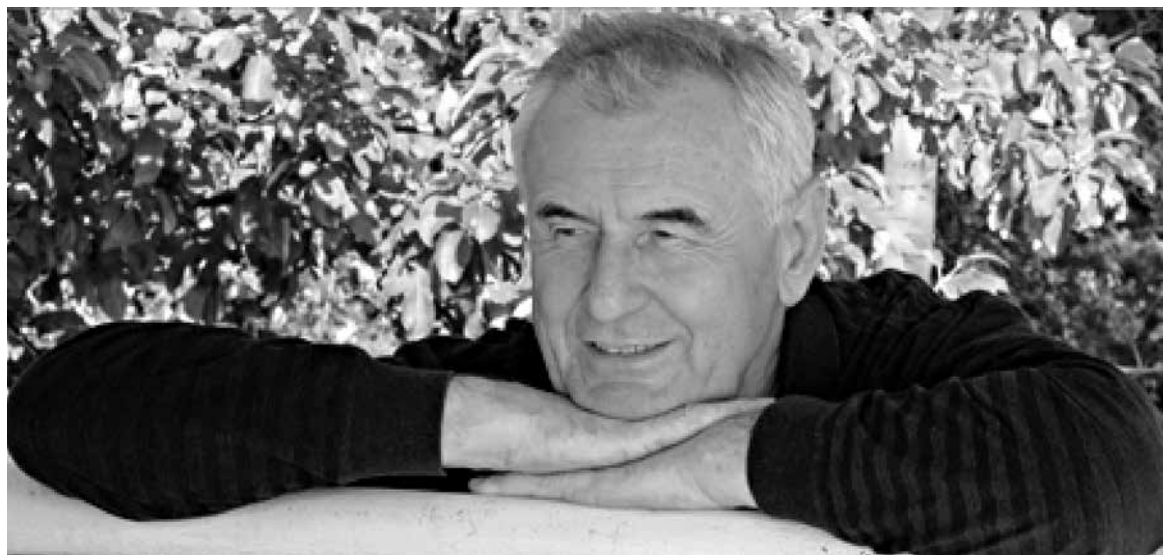
спективному» аспірантові бездаря і неука, а натомість запросити на кафедру нікому невідомого лікаря з маленької районної лікарні і розпізнати в ньому майбутнього професора.

А про інтелігентність Ігоря Порфирійовича ходили легенди! Особливо яскраво це проявлялося в умінні підтримувати ведення гарячих наукових дискусій на спеціалізованій захисній Вченій Раді в доброзичливому дусі і рамках взаємоповаги. В буденному житті він був завжди усміхнений, приязний, ввічливий. На кафедрі і на консультаціях — коректний і уважний до чужої думки, погляду, точки зору. Енциклопедичні знання і широка ерудиція робили його надзвичайно цікавим співрозмовником. І завжди — повага до чужої позиції, навіть за готовності відстоювати власну.

Ця якість — вміння відстоювати свою наукову позицію — особливо яскраво проявилася під час редагування Ігорем Порфирійовичем

першого Національного підручника «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Це велике двотомне видання стало видатною подією в сучасній українській анестезіології. Тільки близькі й рідні, а також колеги по кафедрі, які займалися редагуванням матеріалів підручника, знають справжню ціну цього видання. Десятки відредагованих розділів, сотні переписаних сторінок, нескінченні орфографічні, стилістичні, смислові правки. І все це — на плечі головного редактора Ігоря Порфирійовича Шлапака.

Біль щемить серце і не дає думкам вільно вкладатися на папір. Так вирішила доля, що життєвий шлях професора І. П. Шлапака завершився дуже рано. У неповних 72 роки — 20 вересня 2015 року — Ігор Порфирійович Шлапак пішов у засвіти. Але він назавжди залишається в пам'яті учнів і друзів як видатний науковець, Вчитель і Колега, високоінтелігентна і чуйна Людина.



Погляд у майбутнє