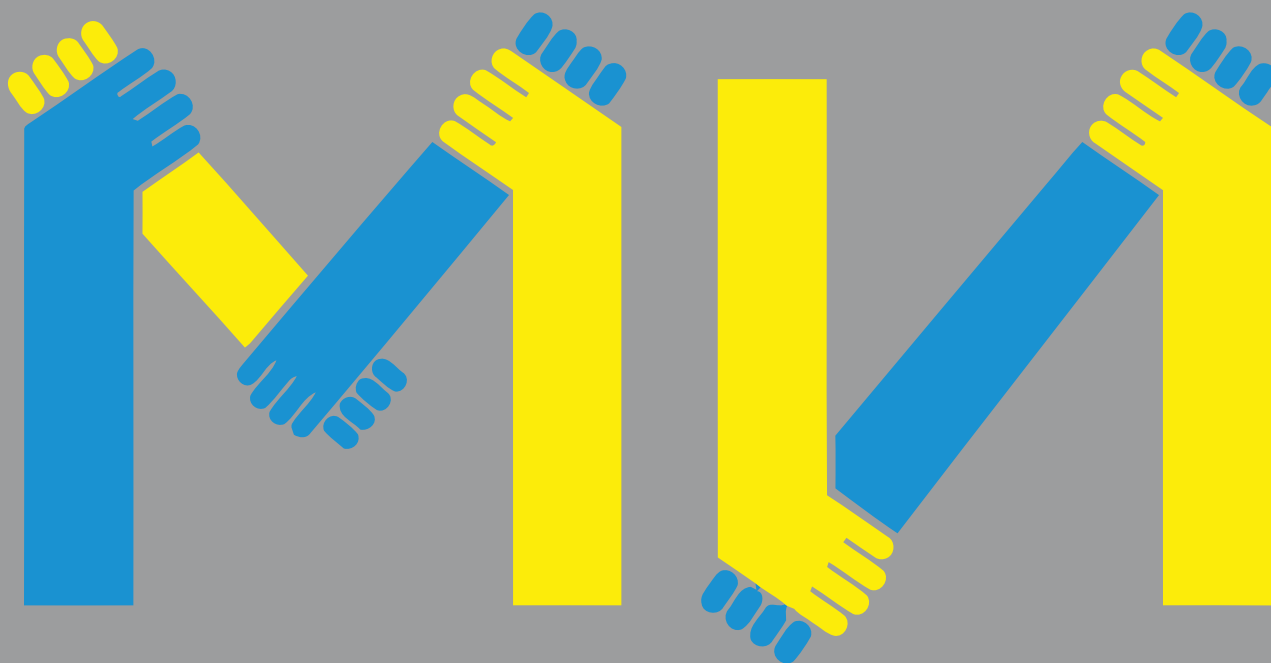


ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ



№6 (XII) 2023

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



# ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

## КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

### Показання:

- Лікування ЦД 2 типу у дорослих
- Лікування ЦД 2 типу у дітей віком від 10 років
- Лікування СНзНФВ
- Лікування хронічної хвороби нирок

NEW



## ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН<sup>1\*</sup>



ЦД - цукровий діабет, СНзНФВ - серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН - хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 - інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2 типу.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №879 від 11.05.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.

\* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua> дан на 20.09.2022.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин).<sup>\*</sup> Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо 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 зі зниженою фракцією викиду. **Хронічна хвороба нирок.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипухлинні.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.<sup>\*</sup> 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 сульфонісечовина, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування 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 зв'язу з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна, при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.<sup>\*</sup> Найбільш часто побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції.** Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.<sup>\*</sup> Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКО < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровою діабетом цукронижувальна ефективність дапагліфлозину зникається, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. 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 зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. 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. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на генітальну Фурьє, 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. **Улавока.** По 10 таблеток у білети, по 3 білети у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України №879 від 11.05.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.**

<sup>\*</sup> 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. Це інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії Астразенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою [PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com](mailto:PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com)

Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посыланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazenecca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірте мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиште контактні дані, щоб ми могли зв'язатися з Вами. Також, заповніть форму, що стосується медичної інформації, направте її, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazenecca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірте опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com)

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. С. Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

© «ФОРКСІГА» - торгова марка компанії «Астразенека»  
© AstraZeneca 2013-2023

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

AstraZeneca



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 6 (XII) 2023

## Зміст

### КОЛОНКА РЕДАКТОРА

#### 6 Слово редактора

### РЕКОМЕНДАЦІЇ/АЛГОРИТМИ ЛІКУВАННЯ

- 8 Алгоритм комплексного лікування цукрового діабету 2-го типу — оновлення 2023 року  
*Сьюзан Л. Самсон, Пріатама Велланкі, Лоуренс Блонд, Олена А. Крістофідес, Родольфо Дж. Галіндо, Ірл Б. Гірш, Скотт Д. Айзекс, Кеннет Е. Ізуора, Сесілія С. Лоу Ванг, Крістін Л. Твінінг, Гільермо Е. Умп'єррес, Віллі Маркос Валенсія*

Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update

*Susan L. Samson, Priyathama Vellanki, Lawrence Blonde, Elena A. Christofides, Rodolfo J. Galindo, Irl B. Hirsch, Scott D. Isaacs, Kenneth E. Izuora, Cecilia C. Low Wang, Christine L. Twining, Guillermo E. Umpierrez, Willy Marcos Valencia*

### ОГЛЯДИ

- 44 Реалізація протоколів прискореного післяопераційного відновлення у хворих із метаболічним синдромом в абдомінальній хірургії (огляд літератури)  
*Тодуров І. М., Плегуца О. І., Перехрестенко О. В., Косюхно С. В., Калашніков О. О., Троц А. В., Кирик В. О., Гриневич А. А.*

Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients with metabolic syndrome in abdominal surgery (literature review)

*Todurov IM, Plehutsa OI, Perekhrestenko OV, Kosiukhno SV, Kalashnikov OO, Trots AV, Kyryk VO, Hrynevych AA*

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:  
19.12.2023 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:  
№146 від 19.12.2023 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.

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

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**1000 МО**

**Декрістол® D<sub>3</sub>**

Крапли

**Декрістол® D<sub>3</sub> 2000 МО 4000 МО 5600 МО**

30 таблеток     30 таблеток     30 таблеток

**Декрістол® 500 МО 20000 МО**

50 таблеток     20 капсул



**НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ**

**20000 МО**

Certificate of Free Sale Декрістол® D<sub>3</sub> - 1000 МО, 18 травня 2017 р., 2000 МО - 4 травня 2017 р., 4000 МО - 4 травня 2017 р., 5600 МО - 31 травня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Крапли, 500 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 200 таблеток (по 1 таблетці 2-3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 1000 МО. Крапли, 1000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 40 таблеток (по 2-3 таблетки 2-3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 2000 МО. Крапли, 2000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 таблеток (по 2 таблетки 2-3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 4000 МО. Крапли, 4000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 10 таблеток (по 4 таблетки 2-3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 5600 МО. Крапли, 5600 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 7 таблеток (по 8 таблеток 2-3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. 50 таблеток. Інструкція для медичного застосування Декрістол® 20000 МО. 20 капсул.

Декрістол® 20000 МО. Крапли, 20000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 капсул (по 1 капсулі 3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 20000 МО. Крапли, 20000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 капсул (по 1 капсулі 3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 20000 МО. Крапли, 20000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 капсул (по 1 капсулі 3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 20000 МО. Крапли, 20000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 капсул (по 1 капсулі 3 рази на день). Інструкція для медичного застосування Декрістол® 20000 МО. Крапли, 20000 крапель (по 1 крапельці 3 рази на день) або 20 капсул (по 1 капсулі 3 рази на день).



\*Таблетки Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО, Декрістол® 5600 МО та Декрістол® 500 МО крапли є ринковими назвами таблеток і крапель Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО та Декрістол® 5600 МО відповідно до загальної інструкції Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО та Декрістол® 5600 МО.  
\*\*Таблетки Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО та Декрістол® 5600 МО є ринковими назвами таблеток Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО та Декрістол® 5600 МО відповідно до загальної інструкції Декрістол® 1000 МО, Декрістол® 2000 МО, Декрістол® 4000 МО та Декрістол® 5600 МО.  
Виробник: **mib GmbH**, Роттердам, Нідерланди [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Продукція в Україні: **ТОВ «МБІ Україна»**, Київ, Київська область, 12, ТОВ «Бізон» (044) 234 88 00

Інформація надана за умови, що Декрістол® не застосовувати при захворюваннях, пов'язаних з надмірним накопиченням вітаміну D.  
Продовжити застосування після консультації з лікарем.

## Зміст

### НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 59 Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в діагностиці діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані)

*Саєнко Я. А., Реброва Я. Є., Марушко Є. Ю., Маньковський Б. М.*

The role of the albumin-to-creatinine ratio in the diagnosis of diabetic kidney disease (literature review and own findings)

*Saienko YA, Rebrova YE, Marushko YU, Mankovsky BM*

### ІСТОРИЧНИЙ ДАЙДЖЕСТ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

- 68 Коротка історія діабету

*Як відкривали інсулін*

A brief history of diabetes

*How insulin was discovered*

### ПОДІЇ

- 76 Нобелівська премія з медицини — 2023

Nobel Prize for Medicine — 2023



Обкладинка журналу присвячена незламності та солідарності лікарям, які залишилися та продовжують працювати в Україні попри війну.

Прим. Ред.: ілюстрація Нікити Тітова

# ВЕЛИКА УПАКОВКА

## ЗАДЛЯ КРАЩОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ\*



### Для пацієнтів із ЦД 2 типу

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

**Склад\***. Діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат та ін. Лікарська форма\*. Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакологічна група\*. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. Фармакологічні властивості\*. Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендочиклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемовазкулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання\***. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання\***. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування мікозозом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій\***. Препарати, які ймовірно підвищують ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутанол, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тiazolidиноїди, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдів, пептиду-1 (ТТФ-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H2-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування), внутрішньосудинні, нашірні та ректальні препарати) та тетраказатид, внутрішньовенні: ритродин, сальбутамол, тербуталін, препарати зброю. Препарати, які можуть спричинити дисліпемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолон. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування\***. Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникнути гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: нездоровий, нерушливий харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичними навантаженнями та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; переозволення препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнти з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю\***. Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами\***. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози\***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігунідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недостатньому адекватному контролі глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування\***. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції\***. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювотину, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапулозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища виникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення хронічної жовтянки лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, аргентуроцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатит з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка\***. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блистерів у коробці з картону. **Категорія відпуску\***. За рецептом.

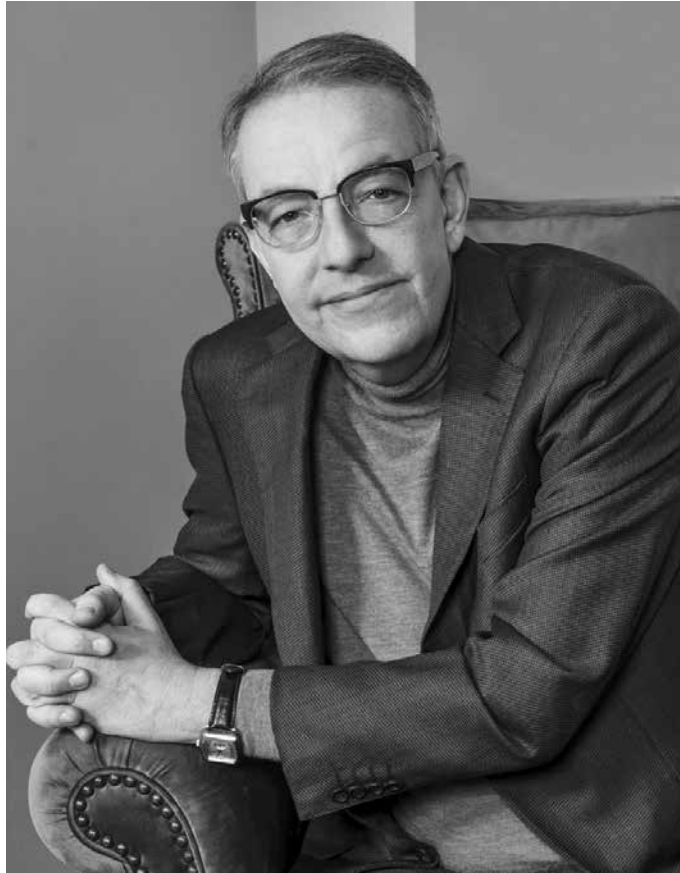
\*Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (р/л № UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

**SERVIER**  
moved by you

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

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
Copyright © 2023 ТОВ «Сервіс Україна».  
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2022-2023)-58



## Дорогі колеги!

Закінчується 2023 рік, складний, важкий рік війни та героїзму наших людей, що триває.

Минулого року ми продовжували працювати, лікувати наших пацієнтів, намагалися впроваджувати нові методи діагностики та лікування.

У новому номері нашого журналу ми пропонуємо Вашій увазі Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів з лікування пацієнтів з цукровим діабетом, досвід роботи нашого Відділення кардіометаболічних захворювань, цікаві історичні нариси, пов'язані з історією діабету.

Ми вдячні за Ваш інтерес до нашого журналу!

Дозвольте побажати Вам, шановні колеги, ПЕРЕМОЖНОГО миру у наступному 2024 році, здоров'я Вам та Вашим близьким!

Дуже чекаємо на нові зустрічі з Вами у наступному році!

*Борис Маньковський*

Щиро Ваш,  
**Борис Маньковський**



# Джардінс® (емпагліфлозин)

# Сінджарді® (емпагліфлозин / метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

## СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО<sup>1-3</sup>

### ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%<sup>3†</sup>
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років<sup>4</sup>

### СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці<sup>2</sup>

Зображено уявного пацієнта

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

<sup>1</sup> Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсуліном в анамнезі<sup>1</sup>.

<sup>2</sup> Джардінс®, Інструкція для медичного застосування, листопад 2022 р. 2. Сінджарді®, Інструкція для медичного застосування, липень 2023 р.3. 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. 4. Claggett et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November-2 December 2017, Washington DC, USA.

<sup>†</sup> У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням.

<sup>‡</sup> 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 інсуліном 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, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10B K03. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії як монотерапію і/або непереносимість метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікеміючими 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». **Середня 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 монотерапію або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозину у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 згадав, 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 часто побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечасювою або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмБХ І Ко, Німеччина або Роттендорф Фарма ГмБХ, Німеччина. РЛ 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, копівідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліакрилат оболонки Opadry® Purple 028200005; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень; якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримували терапію із застосування комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.\*** **Дози.** Дорослі з нормальною функцією нирок (рШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з малими порціями вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися 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 (лактоїдоз, діабетичний кетозидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (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 тяжкий гіпокіоз; 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 сульфонілсечасювою) 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. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмБХ І Ко, Німеччина або Берінгер Інґельхайм Хелпс Сінгл Мембер С.А., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. РЛ 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 індивідуальної спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилки при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інґельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом: +380 44 494 12 71 або емо. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: [PV\\_local\\_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com](mailto:PV_local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com)

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: [MEDUABMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com](mailto:MEDUABMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com)

Представництво «Берінгер Інґельхайм РІВ ГмБХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 604-12-75.



PC-UA-101422 Metabolism | JARDIANCE-10-23



## Алгоритм комплексного лікування цукрового діабету 2-го типу — оновлення 2023 року

Сьюзан Л. Самсон, Пріатама Велланкі, Лоуренс Блонд,  
Олена А. Крістофідес, Родольфо Дж. Галіндо, Ірл Б. Гірш,  
Скотт Д. Айзекс, Кеннет Е. Ізуора, Сесілія С. Лоу Ванг,  
Крістін Л. Твінінг, Гільермо Е. Умп'єрес, Віллі Маркос Валенсія

Нещодавно Американська асоціація клінічної ендокринології (ААСЕ) оновила Алгоритм комплексного лікування цукрового діабету 2-го типу. Це останнє оновлення було опубліковано в травні 2023 року в журналі *Endocrine Practice*, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>.

Оновлення 2023 року містить візуальне керівництво у стислих графічних алгоритмах (таблицях) для допомоги лікарям в прийнятті клінічних рішень щодо ведення хворих на цукровий діабет 2-го типу для покращення догляду за пацієнтами та стислі коментарі для кожного алгоритму.

Цей Алгоритм комплексного лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу включає 11 окремих розділів:

- 1) Принципи лікування цукрового діабету 2-го типу;
- 2) Орієнтована на попередження ускладнень модель лікування осіб із надмірною масою тіла/ожирінням;
- 3) Алгоритм лікування переддіабету;
- 4) Алгоритм зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: дисліпідемія;
- 5) Алгоритм зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: артеріальна гіпертензія;
- 6) Алгоритм контролю глікемії, орієнтований на попередження ускладнень;
- 7) Глюкозоцентричний алгоритм контролю глікемії;
- 8) Алгоритм додавання/інтенсифікації інсуліну;
- 9) Профілі антигіперглікемічних препаратів;
- 10) Профілі ліків для схуднення (нові);
- 11) Рекомендації щодо вакцинації осіб із цукровим діабетом (нові), які узагальнюють рекомендації

Консультативного комітету з імунізації Центру контролю та профілактики захворювань США.

Як і рекомендації ААСЕ 2022 року, це Оновлення 2023 року наголошує на зміні способу життя та лікуванні надмірної маси тіла/ожиріння як ключових стовпів у лікуванні переддіабету та цукрового діабету та підкреслює важливість лікування атеросклеротичних факторів ризику — дисліпідемії та гіпертензії. Оновлення полягає в акценті на підході, орієнтованому на попередження ускладнень, а не тільки на дотримання рівня глюкози, для формування рішень щодо фармакологічного вибору першої лінії терапії для лікування хворих на діабет. Алгоритм також включає оцінку доступності/вартості ліків як факторів, пов'язаних з однаковою доступністю до медичної допомоги, що слід враховувати в клінічній практиці прийняття рішень. В цьому номері журналу *Діабет Ожиріння Метаболічний синдром* публікуємо стислий адаптований переклад цього Алгоритму (Прим. ред.).

Susan L. Samson, MD, PhD, FRCPC,  
FACE, голова робочої групи

Голова відділу ендокринології, діабету  
та метаболізму, Департамент медицини,  
клініка Мейо, Джексонвіль, Флорида

Priyathama Vellanki, MD,  
заступник голови робочої групи

Відділ ендокринології, метаболізму та ліпідів,  
Школа медицини, Університет Еморі,  
Атланта, Джорджія

Lawrence Blonde, MD, FACP, MACE

Директор відділу клінічних досліджень діабету  
Окснера; Інститут діабету Френка Ріддіка,  
Окснер Хелс, Новий Орлеан, Луїзіана

Elena A. Christofides, MD, FACE

Endocrinology Associates, Inc.,  
Колумбус, Огайо

## Вступ

Першу версію «Алгоритму контролю глікемії» Американської асоціації клінічної ендокринології (American Association of Clinical Endocrinology, AACE) було опубліковано в 2009 році та доповнено візуальними вказівками, наданими Американським коледжем ендокринології (ACE) та «Дорожною картою діабету» AACE, щоб допомогти клініцистам орієнтуватися в класах антигіперглікемічних засобів [1, 2]. У той час використовувалися тiazолідиндіони (ТЗД), інгібітори альфа-глюкозидази, метформін і похідні сульфонілсечовини/глініди з додаванням ексенатиду, а також інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4). Оновлення «Комплексного алгоритму лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу» 2013 року містило нові розділи щодо лікування надмірної маси тіла/ожиріння, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії (АГ) [3]. Перегляди цієї першої версії виконувалися на щорічній основі до 2020 року [4, 5, 6, 7, 8], і автори останнього оновлення вдячні за внесок, наданий попередніми авторами Алгоритму. У 2022 році AACE опублікувала «Клінічні практичні рекомендації: розробка комплексного плану лікування цукрового діабету — Оновлення 2022 року» [9], у якому надано 170 переглянутих або нових рекомендацій, які супроводжуються докладним обґрунтуванням, заснованим на доказах. Оновлення Алгоритму 2023 року базується на попередніх версіях, але включає і нові

підходи, які відповідають настановам з клінічної практики AACE 2022 року щодо ЦД. Алгоритм є більш стислим документом, ніж настанова, який забезпечує легкодоступні візуальні рекомендації для прийняття рішень у клінічній практиці. Цей короткий виклад не призначений для повторення всієї доказової бази алгоритмічних шляхів, оскільки це детально описано в оновленні AACE 2022 року. Натомість мета цього оновлення — надати письмове керівництво або «дорожню карту» за допомогою графічних зображень.

Процес оновлення Алгоритму включав численні зустрічі авторів в період із січня 2022 року по листопад 2022 року. Менші групи авторів зосереджувалися на конкретних підрозділах Алгоритму, які потім передавалися усій робочій групі для обговорення та експертної перевірки, щоб забезпечити безперервність і узгодженість з опублікованими рекомендаціями 2022 року. В Алгоритмі 2023 року, як і раніше, наголошується на зміні способу життя та лікуванні надмірної маси тіла/ожиріння як на ключових принципах лікування переддіабету та ЦД. Крім того, підкреслюється важливість відповідного лікування факторів ризику атеросклеротичних дисліпідемії та АГ. Однією з нових тем є очевидний акцент на підхід, орієнтований на попередження ускладнень, крім орієнтовано тільки на рівні глюкози, для вибору фармакологічного препарату першої лінії для лікування хворих на ЦД, як рекомендова-

---

**Rodolfo J. Galindo, MD, FACE**

Доцент медицини Школи медицини Міллера Університету Майямі; Директор діабетичного центру Медичного центру Леннар, Університет Майямі; Директор Центру діабета ім. Джексона, Майямі, Флорида

---

**Irl B. Hirsch, MD**

Кафедра медицини, Медична школа Університету Вашингтона, Сіетл, Вашингтон, США

---

**Scott D. Isaacs, MD, FACP, FACE**

Кафедра медицини, Медична школа Університету Еморі, Атланта, Джорджія

---

**Kenneth E. Izuora, MD**

Кафедра внутрішньої медицини, ендокринології, Медична школа Кірка Керкоріана, Університет Невади, Лас-Вегас, Лас-Вегас, Невада, США

---

**Cecilia C. Low Wang, MD, FACP, професор**

Відділ ендокринології, метаболізму та діабету, Медичний Центр Університету Колорадо, Аврора, Колорадо, США

---

**Christine L. Twining, MD, FACE**

Відділ ендокринології, діабету і метаболізму, Медичний центр штату Мен, Скарборо, Мен, США

---

**Guillermo E. Umpierrez, MD, CDCES, MACP, FACE**

Медична школа Університету Еморі, Відділення ендокринології, метаболізму; Атланта, Джорджія, США

---

**Willy Marcos Valencia, MD, MSc**

Інститут ендокринології та метаболізму, Центр геріатричної медицини, Клівленд, Огайо, США

но в Настановах ААСЕ 2022 [9] та інших асоціацій [10, 11]. Однак автори визнають, що відмінності в системі охорони здоров'я та відсутність доступу до нових ліків залишаються серйозною перешкодою для деяких людей із ЦД.

Алгоритм поділено на окремі графічні частини, які окреслюють принципи лікування ЦД 2-го типу (рис. 1) та лікування хронічних захворювань, обумовлених ожирінням (ХЗОО) (рис. 2), переддіабету (рис. 3) та атеросклеротичних факторів ризику дисліпідемії (рис. 4) та АГ (рис. 5). Крім того, алгоритми для антигіперглікемічних засобів включають підходи, орієнтовані як на попередження ускладнень (рис. 6), так і орієнтовані на рівень глюкози (рис. 7), а також містять рекомендації щодо почату та титрування інсуліну (рис. 8). Надано зручні таблиці, що підсумовують перемаси тіла та ризику гіпоглікемічних препаратів (оновлені) (рис. 9) та фармакотерапії для зниження маси тіла (новий) (рис. 10). Надається нова таблиця рекомендацій з імунізації, яка узагальнює рекомендації Консультативного комітету з імунізації Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC) (рис. 11).

### Принципи комплексного алгоритму лікування цукрового діабету 2-го типу

Нижче наведено принципи алгоритму лікування ЦД 2-го типу (рис. 1).

**В основі будь-якої терапії лежить зміна способу життя.** Зміни способу життя включають фізичні вправи, зміни щодо здорового харчування, припинення куріння та зменшення споживання алкоголю. Додаткові аспекти зміни способу життя включають оцінку та лікування розладів сну та депресії. Орієнтована на попередження ускладнень модель догляду за особами з надмірною масою тіла/ожирінням (рис. 2) наголошує на комплексній оцінці стадії надмірної маси тіла/ожиріння в контексті хронічних захворювань, обумовлених ожирінням (ХЗОО) та надає рекомендації щодо заходів для покращення загального стану здоров'я осіб з надмірною масою тіла/ожирінням.

**Підтримка або досягнення оптимальної маси тіла.** Надмірна маса тіла призводить до резистентності до інсуліну та підвищує ризик переддіабету та ЦД 2-го типу, а також призводить до численних ускладнень, які, окрім дисглікемії, включають ХЗОО

1	Алгоритм контролю цукрового діабету 2-го типу
2	В основі будь-якої терапії лежить зміна способу життя
3	Підтримка або досягнення оптимальної маси тіла
4	Вибір антигіперглікемічної терапії базується на цільовому рівні глікемії, наявності АССЗ, ЗСН, ХХН, надмірної маси тіла/ожиріння та НЖХП
5	Вибір терапії включає простоту використання та доступ лікування
6	Оптимальний HbA1c становить $\leq 6,5\%$ або має бути близьким до норми настільки, наскільки це безпечно та досяжно для більшості пацієнтів
7	Всі цілі глікемії (HbA1c, GMI, TIR, ГПН і ГПП) мають бути індивідуалізовані
8	Досягнення цілі якнайшвидше (коригуйте раз на 3 місяці)
9	Попередження гіпоглікемії
10	CGM наполегливо рекомендовано для пацієнтів з діабетом для безпечного досягнення цілей
11	Для успішного лікування необхідно контролювати супутні захворювання

Рис. 1. Алгоритм контролю цукрового діабету 2-го типу

**Примітки:** АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ЗСН — застійна серцева недостатність; ХХН — хронічна хвороба нирок; НЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; GMI — індикатор контролю рівня глюкози; TIR — час перебування в діапазоні; ГПН — рівень глюкози в плазмі натщесерце; ГПП — рівень глюкози через 2 години після прийому їжі; CGM — постійний моніторинг рівня глюкози.

та призводять до надмірної захворюваності та смертності. Корекція способу життя для втрати маси тіла є ключовим стовпом комплексного лікування людей із переддіабетом для зменшення прогресування до ЦД 2-го типу. Втрата маси тіла також покращує багато кардіометаболічних і біомеханічних компонентів ХЗОО, включаючи дисглікемію, дисліпідемію, підвищений артеріальний тиск (АТ), серцево-судинні захворювання (ССЗ), неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), апное уві сні та остеоартрит, хоча й з різними ознаками порогових значень від >5 % до >15 % маси тіла.

**Вибір антигіперглікемічної терапії базується на цільовому рівні глікемії, наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), застійної серцевої недостатності (ЗСН), хронічної хвороби нирок (ХХН), надмірної маси тіла/ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП).** Хоча глікемічний контроль відіграє важливу роль у профілактиці та зменшенні прогресування ускладнень ЦД 2-го типу, є докази позитивного впливу індивідуалізованої фармакотерапії на ісходи супутніх захворювань, що виходять за межі глікемічного контролю. Клініцисти повинні використовувати співіснування цих часто асоційованих станів для вибору антигіперглікемічної терапії або терапії з найбільшим потенціалом для покращення загальних результатів. Оновлення Настанов ААСЕ 2022 року щодо комплексного плану лікування ЦД [9] рекомендує, що «якщо встановлено або є високий ризик АССЗ, серцевої недостатності (СН) та/або ХХН, лікарі повинні призначати агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу ІНЗКТГ-2 із доведеною ефективністю для конкретних станів» незалежно від контролю глікемії [9]. Додаткові міркування можуть включати вибір препарату з потенційною користю для лікування інсульту чи НАЖХП (наприклад, піоглітазон). Ця важлива зміна парадигми стала поштовхом до оновлення «Алгоритму глікемічного контролю, орієнтованого на попередження ускладнень» (рис. 6). Таблиця «Профілі анти-

гіперглікемічних препаратів» (рис. 9) також узагальнює перемаси тіла та ризики доступної фармакотерапії з цієї точки зору.

**Вибір терапії включає простоту використання та доступ до лікування.** Арсенал цукрознижувальних засобів за останні два десятиліття розширився за межі стимуляторів секреції інсуліну (похідні сульфонілсечовини/глініди), ТЗД та метформіну. Великі проспективні клінічні випробування підтвердили ефективність нових методів контролю глікемії, але також виявили позитивний вплив на прогресування АССЗ, ЗСН та діабетичної хвороби нирок (ДХН) або ХХН у пацієнтів із ЦД. Вдосконалення базальних і аналогових інсулінів швидкої дії також призвело до покращення передбачуваності гіпоглікемії. В ідеалі прийняття рішення щодо призначення цукрознижувальних засобів та аналогів інсуліну має ґрунтуватися на тому, що найбільш вірогідно принесе користь пацієнту, та має бути збалансоване з ризиками та потенційними побічними ефектами. Однак необхідно враховувати бар'єри до терапії, включаючи доступність, вартість, страхове покриття, і це визнається в «Глюкозоцентричному алгоритмі контролю глікемії» (рис. 7) і таблиці «Профілі препаратів для зниження маси тіла» (рис. 10).

**Оптимальний рівень гемоглобіну HbA1c становить  $\leq 6,5$  % або має бути близьким до норми настільки, наскільки це безпечно та досяжно для більшості пацієнтів.** Для більшості пацієнтів цільовий рівень HbA1c складає  $\leq 6,5$  % [9]. Для досягнення цього рівня HbA1c треба дотримуватися рівня глюкози в плазмі натщесерце (ГПН) до <110 мг/дл і глюкози через 2 години після прийому їжі (ГПП) до <140 мг/дл [9]. Вплив суворого глікемічного контролю на запобігання та/або зниження прогресування мікросудинних і мікроангіопатичних ускладнень ЦД 2-го типу добре встановлено [12, 13, 14]. Хоча існують епідеміологічні дані, що підтверджують зв'язок HbA1c і серцево-судинних захворювань/смертності від усіх причин [15], дані ранніх клінічних випробувань прямо не підтверджували пом'якшення негативних наслідків макросудинних захворювань із інтенсивним зниженням рівня глюкози і фіксували зв'язок між негативними наслідками серцево-судинних захворювань і гіпоглікеміч-

ними подіями [16]. Фармакологічна терапія, яка має нижчий ризик гіпоглікемії та доведена ефективність у дослідженнях серцево-судинних результатів (CVOts), зокрема арГПП-1 та ІНЗКТГ-2, дозволяє більш суворий контроль глікемії. Однак ключовим словом є «безпечний» з урахуванням специфічних наступних характеристик пацієнта, яким рекомендуватимуть менш суворі цільові показники HbA1c (наприклад, 7–8 %) [9, 13, 14, 17]:

- обмежена тривалість життя;
- тяжка гіпоглікемія в анамнезі;
- неусвідомлення гіпоглікемії;
- запущене захворювання нирок;
- інші тяжкі супутні захворювання з високим ризиком ССЗ;
- довга тривалість захворювання на ЦД 2-го типу із труднощами для досягнення цільового HbA1c;
- тяжкий когнітивний та/або психологічний статус.

**Індивідуалізація всіх цілей глікемії (HbA1c, індикатор контролю рівня глюкози [GMI], час перебування в діапазоні [TIR], ГПН і ГПП).** HbA1c є зручним вимірюванням у клінічних умовах, його широко використовують для оцінки глікемічного контролю, і його слід вимірювати кожні 3 місяці, якщо не досягнуто цілі, і щонайменше двічі на рік у людей, які досягли цілі. HbA1c також має обмеження та може бути неточним у деяких групах населення, включаючи людей зі порушеною тривалістю життя еритроцитів, гемоглобінопатіями, ХХН та в деяких расах людей. Крім того, було показано, що інші параметри глюкози корелюють з результатами, такими як TIR, що отримані за допомогою постійного моніторингу рівня глюкози (CGM). Рекомендується, щоб TIR (діапазон глюкози 70–180 мг/дл) становив >70 %, у поєднанні з мінімальним часом нижче діапазону (4 % для <70 мг/дл і <1 % для <54 мг/дл) [18, 19, 20]. CGM також може генерувати індикатор контролю рівня глюкози, який є корисним як сурогат HbA1c [21]. За наявності, ці альтернативні параметри глюкози слід включити для моніторингу та коригування терапії.

**Досягнення цілі якнайшвидше (оцінка раз на 3 місяці).** Терапевтична інерція (неспроможність клініцистів розпочати нову

терапію) є основною загрозою для досягнення кращих результатів для здоров'я в осіб із надмірною масою тіла/ожирінням, переддіабетом та ЦД [22, 23]. Лікарі повинні постійно оцінювати цілі лікування під час кожного візиту, в ідеалі раз на 3 місяці, та розглядати можливість внесення терапевтичних змін для швидшого досягнення цільових показників глюкози, ліпідів і АТ.

**Попередження гіпоглікемії.** Гіпоглікемія, яка визначається як рівень глюкози в крові (ГК) <70 мг/дл, пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих наслідків, включаючи смертність [14, 16]. Таким чином, оптимальне лікування ЦД 2-го типу має брати до уваги ризик гіпоглікемії. Антигіперглікемічні препарати та цілі HbA1c слід вибирати з метою уникнення гіпоглікемії [9]. Такі препарати, як іДПП-4, арГПП-1 та ІНЗКТГ-2, мають нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з інсуліном і сульфонілсечовиною їм надають перевагу для досягнення оптимальних цілей глікемії.

**Постійний моніторинг рівня глюкози наполегливо рекомендовано людям з діабетом для безпечного досягнення цілей.** CGM забезпечив значний прогрес у лікуванні людей з усіма формами ЦД. Клінічні випробування показали, що для людей із ЦД 2-го типу, які отримують базальний інсулін, CGM пов'язаний із збільшенням TIR, покращенням HbA1c і зниженням рівня гіпоглікемії, включаючи тяжкі гіпоглікемічні випадки [24, 25, 26]. В клінічних настановах ААСЕ 2021 року вказано: «Використання передових технологій у веденні осіб із ЦД [20] обговорює різні шляхи застосування CGM, у тому числі для всіх осіб із ЦД, які отримують багато доз інсуліну ( $\geq 3$  ін'єкцій на день) або інсулінову помпу, а також тих, хто має часту або важку гіпоглікемію, нічну гіпоглікемію або відсутність усвідомлення гіпоглікемії» [20]. CGM у режимі реального часу або періодично сканований CGM, що включає сигнали тривоги або сповіщення, особливо рекомендується для людей з гіпоглікемією, яким ці попередження будуть корисні [20]. Однак, як альтернатива, періодично сканований CGM також може надати цінну інформацію в осіб, у яких нещодавно діагностовано ЦД 2-го типу та/або вони мають низький ризик гіпоглікемії. Діагностичний (професійне використання) CGM

можна використовувати для діагностики нових випадків ЦД 2-го типу і для тих, хто страждає на гіпоглікемію, але не має доступу до персонального CGM, і може бути навчальним для людини з ЦД 2-го типу (наприклад, вплив на поведінку, включаючи дієту та фізичні вправи), а також допомогти клініцисту в дослідженні шляхів покращення контролю глікемії за допомогою медикаментозної терапії.

Для успішного лікування необхідно контролювати супутні захворювання. АГ та дисліпідемія є супутніми захворюваннями, які часто асоціюються з ЦД 2-го типу, що додатково підвищує ризик ускладнень, включаючи ССЗ, хронічну ниркову недостатність і ретинопатію. Для досягнення оптимальних результатів поліпшення глікемічного контролю має супроводжуватися лікуванням супутньої дисліпідемії та АГ.

### Орієнтована на попередження ускладнень модель догляду за людьми з хронічними захворюваннями, обумовленими надмірною масою тіла/ожирінням (ХЗОО)

Зміна способу життя є важливою основою для лікування людей із переддіабетом та ЦД 2-го типу. Хоча фразу «зміна способу життя» часто розглядають у зв'язку з харчуванням, втратою маси тіла та фізичними вправами, комплексний план також має включати діагностику, консультування та втручання щодо гігієни та розладів сну, пропаганду здорових звичок, окрім дієти, включаючи помірне споживання алкоголю, припинення куріння, а також моніторинг розладів настрою, які можуть вплинути на успіх у впровадженні стійких змін (рис. 2). Крім того, з прогресом у контролі маси тіла клініцисти повинні розглянути фармакологічні та хірургічні втручання, включаючи баріатричні процедури на основі оцінки, орієнтованої на пацієнта.

У 2017 році ААСЕ опублікувала заяву щодо діагностичного терміну ХЗОО [27]. Мета документа полягала в тому, щоб підкреслити важливість розгляду надмірної маси тіла/ожиріння як хронічного захворювання та підкреслити важливість оцінки людей із надмірною масою тіла/ожирінням на наявність або ризик супутніх ускладнень,

крім індексу маси тіла (ІМТ), включаючи наступне:

- Переддіабет;
- Дисліпідемія;
- АГ;
- Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП);
- АССЗ;
- ХСН зі зниженою фракцією викиду;
- СН зі збереженою фракцією викиду;
- ХХН;
- Обструктивне апное сну;
- Остеоартроз;
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;
- Нетримання сечі;
- Гіпогонадизм;
- Синдром полікістозних яєчників;
- Знижена фертильність.

Визначення наявності ускладнень ХЗОО дозволяє визначити стадії у осіб із надмірною масою тіла/ожирінням, що може вплинути на підхід до терапії.

- Крок 1 полягає в обчисленні ІМТ із розумінням значень надмірної маси тіла ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) або ожиріння ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Зауважимо, що нижчі порогові значення надмірної маси тіла/ожиріння можуть застосовуватися для людей з Південної, Східної та Південно-Східної Азії ( $\geq 23,5$  кг/м<sup>2</sup> для надмірної маси тіла та  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> для ожиріння).
- Крок 2 забезпечує подальшу класифікацію стадії надмірної маси тіла/ожиріння шляхом оцінки наявності ускладнень ХЗОО, як зазначено вище. У попередніх керівних документах використовувалися стадії 0, 1 і 2 для визначення тяжкості ХЗОО, але нещодавня консенсусна заява ААСЕ, зосереджена на стигмі щодо ожиріння [28], рекомендує перейти до стадій 1, 2 і 3, щоб уникнути інерції лікування на стадії 0, де все ж має бути первинна профілактика. Переглянуте визначення стадії також включає упередження щодо стигми та психічного здоров'я як ключових компонентів ХЗОО, на які слід звернути увагу на додаток до кардіометаболічних та біомеханічних ускладнень, які можна покращити лікуванням ожиріння. Пацієнти можуть мати підвищений ІМТ, але не мати фізичних ускладнень (стадія 1). Крім того, пацієнти без істотно підвищеного ІМТ



**Рис. 2.** Орієнтована на попередження ускладнень модель лікування осіб з надмірною масою тіла/ожирінням (хронічне захворювання, обумовлене ожирінням)

**Примітки:** ХЗОО — хронічні захворювання, обумовлені ожирінням; 1 — ускладнення ХЗОО можуть включати: переддіабет; дисліпідемію; артеріальну гіпертензію; неалкогольну жирову хворобу печінки; атеросклеточні серцево-судинні захворювання; хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду; серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду; хронічну хворобу нирок; обструктивне апное сну; остеоартроз; гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу; нетримання сечі; гіпогонадизм; синдром полікістозних яєчників; знижену фертильність.

можуть уже мати маніфестовані компоненти ХЗОО, що вимагає необхідне втручання. Друга стадія ожиріння включає пацієнтів, які мають ≥ 1 ускладнення ожиріння легкого та помірного ступеня. Найвища стадія 3 включає пацієнтів із множинними та/або більш серйозними ускладненнями та стосується пацієнтів, у яких вже діагностован ЦД 2-го типу як важке ускладнення ХЗОО. Поєднання ІМТ зі стадією є корисним для клініциста для вибору необхідного втручання.

- Крок 3 вимагає реалізації комплексного плану зміни способу життя пацієнта, який охоплює всі аспекти здоров'я пацієнта та включає харчування, фізичну активність, сон, консультування, медикаментозну терапію та хірургічні втручання.

### Харчування

Для людей з масою тіла вище оптимальної, щоб сприяти втраті маси тіла в контексті здорового харчування необхідно розпочати обмеження калорій від 500 до 1000 ккал від щоденного калоражу. У контексті ХЗОО мінімальний поріг від >5 % до ≥ 10 % втрати маси тіла необхідний для позитивного впливу на глікемію, АТ та ліпіди. Втрата маси тіла ≥ 15 % може допомогти пом'якшити інші ускладнення ХЗОО, такі як обструктивне апное сну та неалкогольний стеатогепатит. Вибір дієти має бути персоналізованим, але включає середземноморську дієту, дієту з низьким вмістом жиру, з низьким вмістом вуглеводів, з дуже низьким вмістом вуглеводів, вегетаріанську, веганську та дієту, як у дослідженні Дієтичні підходи для зупинки

гіпертонії (DASH). Дієти з готовими стравами або рідкими заміниками їжі можуть посилити дотримання обмежень щодо калорій. Прихильність до лікування також можна покращити за допомогою програм зниження маси тіла або додатків, які заохочують зовнішню підзвітність.

#### Фізична активність

У плані фізичної активності слід враховувати будь-які фізичні обмеження та вади, деякі з яких можуть бути результатом надмірної маси тіла/ожиріння. В ідеалі обсяг фізичної активності має збільшуватися до помірних аеробних вправ  $\geq 150$  хвилин на тиждень, розділених на 3–5 сеансів у поєднанні з 2–3 сеансами силових тренувань на тиждень.

#### Сон

Зменшення тривалості сну пов'язане з несприятливими наслідками, включаючи ожиріння, ЦД 2-го типу, гіпертензію, ССЗ та смертність. Дорослим старше 18 років рекомендується спати від 6 до 8 годин на добу. Обструктивне апное сну поширене у людей з ЦД 2-го типу та/або ожирінням. Клініцисти повинні включати скринінг на розлади сну або досліджувати пацієнтів в клініці, із запитаннями про симптоми обструктивного апное сну (наприклад, хропіння, задуха, денна сонливість, втома та сон, що не відновлюється), або за допомогою опитувальника STOP-Bang [29]. Може бути показано тестування за допомогою домашньої оксиметрії або дослідження сну в лікарні. Особи, які відповідають критеріям обструктивного апное сну, повинні бути направлені на відповідні діагностичні дослідження та втручання, наприклад, з призначенням пристрою постійного позитивного тиску в дихальних шляхах.

#### Психологічна допомога

Депресія та дистрес, обумовлений діабетом, поширені серед людей із ЦД 2-го типу і можуть призвести до недотримання режиму дієти, фізичних вправ та прийому ліків. Потенційні інструменти скринінгу включають Індекс благополуччя ВООЗ [30], Анкету здоров'я пацієнта-9 [31] та Опитувальник депресії Бека III [32]. При наявності депресії слід розглянути направлення на когнітивно-поведінкову терапію або медичне втручання.

#### Медикаментозна терапія

Ліки для зниження маси тіла повинні бути розглянуті в поєднанні з низькокалорійною дієтою для досягнення та підтримки втрати маси тіла у пацієнтів з ІМТ від 27 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> з ЦД 2-го типу або  $\geq 1$  ускладнення ХЗОО та для всіх осіб з ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>. Дивіться також «Профілі препаратів для зниження маси тіла» (рис. 10). Обережність при призначенні терапії особам старше 65 років із ЦД 2-го типу та ХЗОО. Також важливо оцінювати здоров'я кісток та наявність саркопенії.

#### Втручання

Баріатричні процедури ефективні для осіб із ЦД 2-го типу та ХЗОО, і їх слід розглядати особам із ІМТ від 30 кг/м<sup>2</sup> до 34,9 кг/м<sup>2</sup> із неконтрольованим ЦД, незважаючи на спосіб життя та медикаментозне лікування та ІМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> і  $\geq 1$  ускладнення ХЗОО, включаючи переддіабет, які можна виправити втратою маси тіла.

#### Алгоритм лікування переддіабету

Переддіабет — це кардіометаболічний стан, що виникає внаслідок нездатності підшлункової залози компенсувати резистентність до інсуліну, яка найчастіше спричинена надмірною масою тіла/ожирінням. Переддіабет продовжує визначатися за наявністю порушення рівня глюкози натщесерце (ГПН) (100–125 мг/дл) та/або порушення толерантності до глюкози (ПТГ) (140–199 мг/дл) через 2 години після перорального тесту на толерантність до глюкози (ГПП) із прийомом 75 г глюкози [9]. Значення HbA1c від 5,7 % до 6,4 % можуть вказувати на хронічну гіперглікемію та наявність переддіабету, але ГПП слід використовувати для підтвердження діагнозу (рис. 3) [9]. Метаболічний синдром із використанням Критерія групи III Освітньої програми для дорослих щодо холестерину вважаються еквівалентом переддіабету, тому особи з діагнозом «метаболічний синдром» мають високий ризик розвитку ЦД [33, 34].

Алгоритм лікування переддіабету включає лікувальну дієтотерапію (зі зменшенням і модифікацією споживання калорій для досягнення втрати маси тіла в тих, хто має надлишкову масу тіла або ожиріння), відповідно призначену



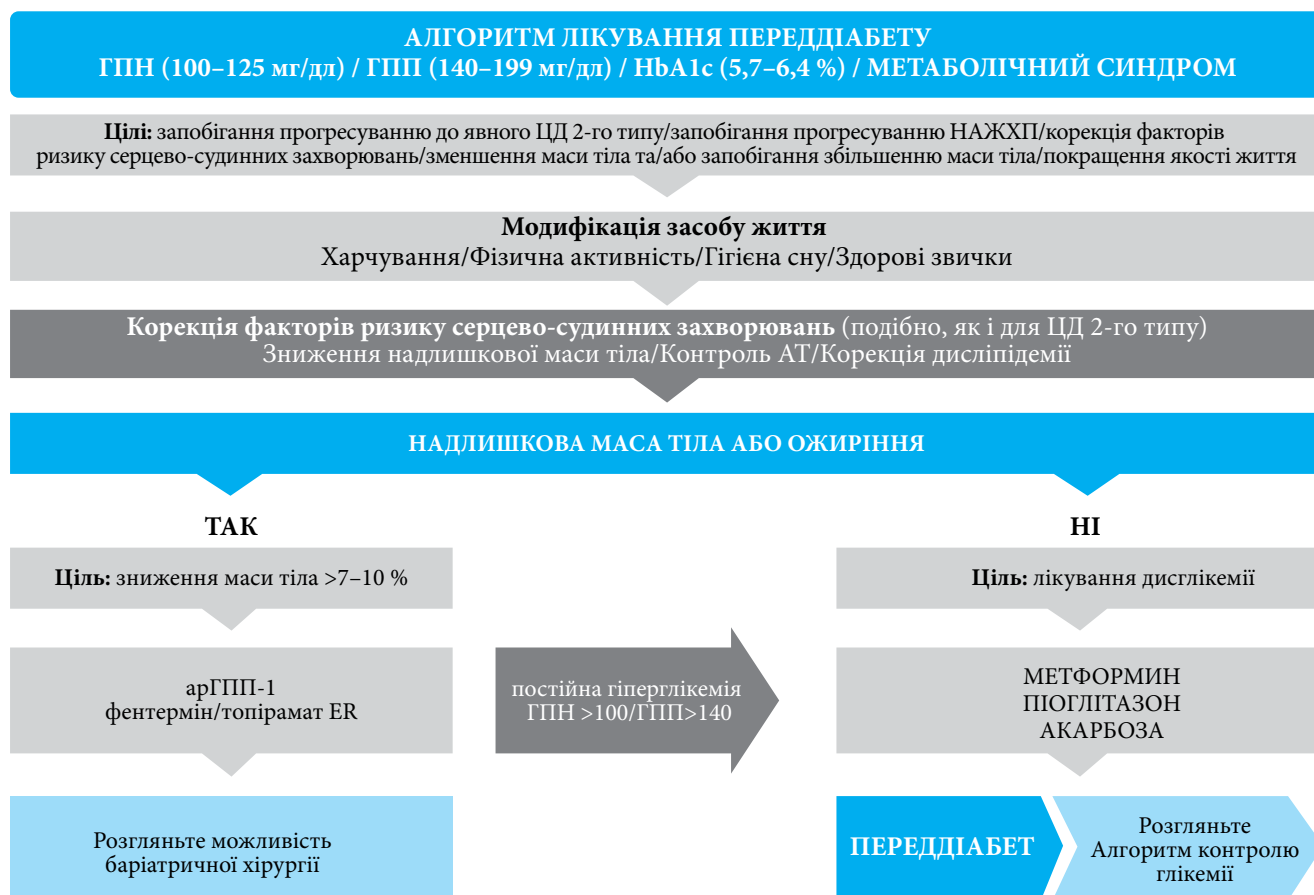


Рис. 3. Алгоритм лікування переддіабету

**Примітки:** ГПН — рівень глюкози в плазмі натщесерце; ГПП — рівень глюкози через 2 години після прийому їжі; ER — з пролонгованим вивільненням; арГПП-1 — агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

фізичну активність, відмову від тютюнових виробів, а також достатню кількість і якість сну. Додаткові теми, які зазвичай викладаються в програмах навчання та підтримки самоконтролю ЦД, окреслюють принципи корекції глікемії; моніторинг ГК; коригування дозування інсуліну; гострі ускладнення ЦД; а також профілактику, розпізнавання та лікування гіпоглікемії.

Існує багато даних про те, що переддіабет підвищує ризик прогресування до ЦД 2-го типу та АССЗ [35, 36, 37]. Тому, окрім запобігання прогресуванню до явного ЦД 2-го типу, інші ключові цілі в лікуванні переддіабету та метаболічного синдрому мають включати втрату маси тіла та/або запобігання збільшенню маси тіла, пом'якшення факторів ризику серцево-судинних захворювань, АГ та дисліпідемії, а також запобігання прогресуванню НАЖХП.

Незважаючи на те, що ХЗОО є фактором ризику переддіабету та подальшого ЦД, це різні явища, які можуть виникати незалежно, тому наявність переддіабету має попередити клініциста про наявність додаткових ускладнень ХЗОО для прийняття клінічного рішення та терапевтичного вибору (див. розділ «Орієнтована на попередження ускладнень модель догляду за людьми з надмірною масою тіла/ожирінням» [рис. 2]). Якщо надмірна маса тіла/ожиріння та/або ХЗОО відсутні, слід розглянути ймовірність іншої етіології підвищення рівня глюкози, окрім інсулінорезистентності, у тому числі ймовірність латентного аутоімунного діабету у дорослих, що заслуговує на скринінг на антитіла до ЦД 1-го типу.

Зниження маси тіла є дуже ефективним у запобіганні прогресуванню переддіабету до ЦД 2-го типу. Втручання у спосіб життя для

зниження маси тіла є важливим, але додавання фармакотерапії для зниження маси тіла або бариатричних процедур може знадобитися залежно від конкретних характеристик пацієнта, включаючи стадію ожиріння (див. розділ «Модель, орієнтована на попередження ускладнень» для догляда за особами з надмірною масою тіла/ожирінням [рис. 2]). Дані показали, що зниження маси тіла на 7–10 % у осіб із надмірною масою тіла/ожирінням є важливим порогом, оскільки було продемонстровано, що цей ступінь втрати маси тіла є дуже ефективним у запобіганні прогресуванню до ЦД 2-го типу [38, 39].

Втручання у спосіб життя, які, як було показано, зменшують прогресування до ЦД 2-го типу [38, 40, 41] і знижують ризик ССЗ, повинні бути частиною стратегії для всіх осіб із переддіабетом незалежно від маси тіла. Це має включати план здорового харчування, такий як середземноморська [42, 43] або дієта DASH [44, 45]. Також можна розглянути інші дієти, включаючи дієти з низьким вмістом жиру та вуглеводів, вегетаріанську та веганську дієти. Необхідна регулярна фізична активність шляхом поєднання аеробних вправ і вправ із силовим навантаженням для досягнення  $\geq 150$  хвилин на тиждень помірно інтенсивних аеробних вправ протягом 3–5 сеансів, а також вправ із опором, які складаються з одноразових повторень, націлених на основні групи м'язів, 2–3 рази на тиждень [46, 47, 48, 49, 50]. Слід заохочувати активний відпочинок без фізичних вправ, щоб зменшити сидячий спосіб життя. Для отримання оптимальних результатів слід включити поведінкове здоров'я.

Фармакотерапія для зниження маси тіла повинна бути розглянута тоді, коли лише оптимізації способу життя недостатньо для досягнення цільової втрати маси тіла в пацієнтів з ХЗОО. Схвалені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) агенти, які показали ефективність для зниження маси тіла, що впливають на переддіабет, включають семаглутид 2,4 мг, ліраглутид 3 мг і фентермін/топірамат з пролонгованим вивільненням (ER) [39, 51, 52, 53, 54]. Тирзепатид — це тижневий подвійний глюкозолалежний інсуліно-

тропний поліпептид (GIP) і аргПП-1, який, як було показано, спричиняє значну втрату маси тіла в осіб із надмірною масою тіла/ожирінням, але на даний момент не отримав схвалення регуляторних органів для цього показання [55]. Інші ліки для зниження маси тіла, схвалені FDA (налтрексон-ER/бупропіон-ER, короточасний фентермін або орлістат), можна розглянути, якщо вищевказані ліки не переносяться або недоступні для пацієнта (рис. 10, Профілі препаратів для схуднення).

Немедикаментозним варіантом для осіб з ІМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> є гідрогелеві капсули, що містять целюлозу та лимонну кислоту, які приймаються перед їжею, допомагають досягти  $\geq 5$  % втрати маси тіла у більшості учасників плацебо-контрольованих досліджень, включаючи осіб із переддіабетом та ЦД 2-го типу [56]. Додаткові пристрої, які мають дозвіл FDA для лікування ожиріння, але не ЦД 2-го типу, включають внутрішньошлункові балони, транспілоричний човник і шлунковий аспіратор [57, 58, 59]. Баріатричні процедури є більш ефективними щодо зниження маси тіла ніж втручання у спосіб життя та ліки, і їх слід враховувати у пацієнтів із переддіабетом з ІМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> [60].

Для пацієнтів із переддіабетом, які не відповідають критеріям ІМТ щодо надлишкової маси тіла/ожиріння, але які все ще потребують втручання з приводу переддіабету після впровадження модифікації способу життя, слід розглянути фармакологічні препарати з доказовою ефективністю у запобіганні прогресуванню до ЦД 2-го типу. Хоча на даний момент немає препаратів, схвалених FDA для запобігання прогресуванню переддіабету до ЦД 2-го типу, метформін, піоглітазон і акарбоза мають докази ефективності в клінічних дослідженнях [38, 61, 62].

Незважаючи на втручання, які обговорювалися вище, люди з переддіабетом мають високий ризик прогресування до ЦД 2-го типу. Антигіперглікемічна фармакотерапія розглядається в розділах «Алгоритм контролю глікемії, орієнтований на попередження ускладнень» (рис. 6) і «Алгоритм контролю глікемії» (рис. 7).

### Алгоритм зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: дисліпідемія

Лікування дисліпідемії (рис. 4) є важливою складовою лікування ЦД і переддіабету. Сукупний вплив дефіциту інсуліну, резистентності до інсуліну та гіперглікемії спричиняє численні порушення метаболізму ліпопротеїнів [63, 64, 65, 66, 67, 68]. Це призводить до атерогенного стану, що характеризується підвищенням рівня аполіпопротеїну В (апо В), що містить частинки, багаті тригліцидами (ТГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), ліпопротеїнів середньої щільності та залишкових частинок, що призводить до низьких рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) [69, 70, 71].

Додаткові детальні рекомендації щодо лікування дисліпідемії доступні в Рекомендаціях ААСЕ щодо лікування дисліпідемії та профілактики ССЗ 2017 року [72] та Алгоритмі щодо лікування дисліпідемії та профілактики ССЗ 2020 року [73].

#### Крок 1. Оцініть ліпідну панель під час першого візиту

Всі дорослі люди з переддіабетом або ЦД 2-го типу повинні проходити скринінг ліпідів під час діагностики та щорічно для оцінки ризику АССЗ. Стандартна ліпідна панель включає загальний холестерин, тригліциди (ТГ), ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ. Ліпідні панелі натщесерце не є необхідними для прийняття терапевтичних рішень, а ліпідні панелі не натщесерце можуть допомогти пацієнту дотримуватися режиму своєчасного взяття крові [74].

Необхідно виключити вторинні причини дисліпідемії. Причиною може бути медичний стан або ліки. Втручання, якщо це доречно з медичної точки зору, можуть покращити або усунути аномалії. Оцінка повинна починатися з медичної, сімейної історії та історії харчування. Перегляньте всі ліки, ліки, що відпускаються без рецепта і харчові добавки. Лабораторне дослідження функції щитоподібної залози, нирок і печінки може виявити вторинні причини. Особи з початковим рів-

нем холестерину ЛПНЩ >190 мг/дл повинні пройти обстеження на наявність сімейної гіперхолестеринемії. При надзвичайно високих рівнях ТГ можливий діагноз синдрому сімейної хіломікронемії. З обома розладами рекомендується звернення до спеціаліста з ліпідів для оцінки та лікування.

До додаткових вторинних причин дисліпідемії належать такі захворювання, як надмірна маса тіла або ожиріння, гіперглікемія, гіпотиреоз, вагітність, ХХН  $\geq 3$  стадії (зокрема з альбумінурією), нефротичний синдром, холестатична хвороба, ліподистрофія, парапротеїнемія (наприклад, дисгаммаглобулінемія, множинна міелома) та хронічні запальні стани (наприклад, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак).

Ліки, які можуть спричинити або посилити дисліпідемію, включають пероральні естрогени та прогестини, анаболічні стероїди, селективні модулятори естрогенових рецепторів, високоактивну антиретровірусну терапію, така як інгібітори протеази для лікування ВІЛ, імуносупресивні препарати (наприклад, циклоспорин, інгібітор рапаміцинкази у ссавців), глюкокортикоїди, ретиноїди, інтерферон, похідні таксолу, L-аспарагіназу, циклофосфамід, атипівні антипсихотичні засоби, бета-блокатори та тіазидні діуретики. Хоча секвестранти жовчних кислот можуть знижувати рівень холестерину, ці агенти також можуть підвищувати рівень ТГ, і їх слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним рівнем ТГ. Крім того, рівні тригліцидів і холестерину ЛПНЩ можуть змінюватися при покращенні глікемічного контролю, тому слід враховувати вплив початку цукрознижувальної терапії при розгляді харчування при додаванні або титруванні гіполіпідемічної терапії.

Рекомендується допоміжне вимірювання апо В для оцінки залишкового ризику АССЗ через залишкові та невеликі щільні ліпопротеїни, які не виявляються за допомогою стандартної ліпідної панелі [75, 76, 77, 78].

Апо В є кращим для прогнозування ризику АССЗ порівняно з ХС-ЛПНЩ і є більш точним ніж не-ХС-ЛПВЩ [79, 80]. Існують додаткові біомаркери, включаючи високочутливий С-реактивний білок [81], ліпопротеїн (а) (Lp[a]) [82], оцінку кальцію в коронарних

**АЛГОРИТМ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ДИСЛІПІДЕМІЯ**

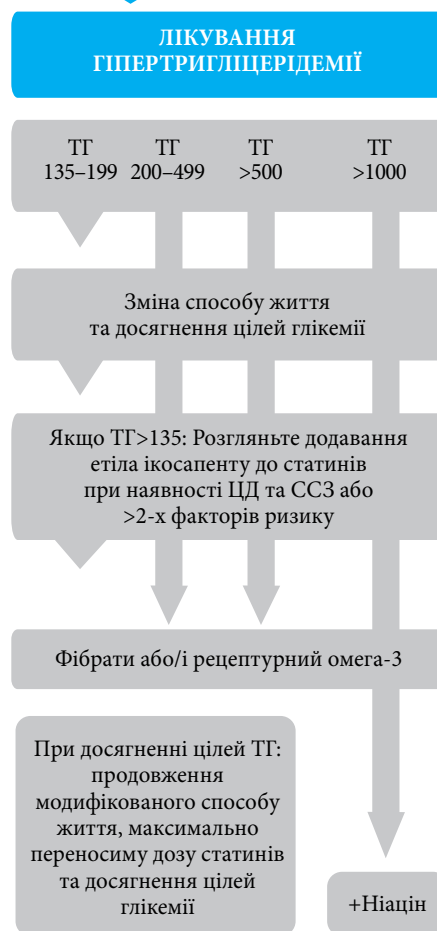
Оцініть ліпідну панель (ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ, апо В, не-ХС-ЛПВЩ)

**Модифікація способу життя:** збільшення споживання харчових волокон/збільшення споживання здорового жиру/ зменшення споживання насичених жирів/зменшення споживання простих вуглеводів/зменшення споживання доданого цукру/розширення фізичної активності/коригування маси тіла

**ПЕРЕДДІАБЕТ або ЦД 2-го типу+фактори ризику:** розрахунок 10-річного ризику АССЗ  
Значущі фактори ризику АССЗ: вік >40 років/АГ/ ХХН  $\geq 3$  стадії/куріння/родиний анамнез передчасного АССЗ/ низький ХС-ЛПВЩ/високий не-ХС-ЛПВЩ

**СТАРТ СТАТИНОТЕРАПІЇ**

Високий ризик <10 % Тривалість ЦД 2-го типу <10 років <2 інших факторів ризику Без пошкодження органів-мішеней		Дуже високий ризик 10–20 % ЦД 2-го типу >10 років Вік >40 років Немає АССЗ $\geq 2$ факторів ризику Без пошкодження органів-мішеней	Надзвичайно високий ризик >20 % ЦД 2-го типу плюс АССЗ Тяжке ураження органів-мішеней: рШКФ <45 мл/хв/ 1,73 м <sup>2</sup> , АВІ <0,9 Систолічна або діастолічна дисфункція ЛШ
Статини середньої дії		Статини потужної дії	
ЦЛЛ	ХС-ЛПНЩ <100 мг/дл	<70	<55
	Не-ХС-ЛПВЩ <130 мг/дл	<100	<80
	ТГ <150 мг/дл	<150	<155
	Апо В <90 мг/дл	<80	<70



- Оцінюйте та титруйте терапію кожні 3–6 місяців для досягнення цілей ліпідів в залежності від ризику
- Інтенсифікуйте статинотерапію та зміну способу життя та оптимізуйте контроль глікемії
- Додайте езетемібу
- Розгляньте додаткову терапію: секвестанти жовчних кислот, бемпедоїкова кислота, інгібітори PCSK9, інклізіран

**Рис. 4.** Алгоритм зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: дисліпідемія

артеріях, [83, 84, 85, 86] та кісточно-плечовий індекс (АВІ) [87], які незалежно пов'язані з підвищеним ризиком АССЗ, і вони можуть бути корисними, коли ціль контролю рівня ліпідів неясна [88]. Коли рішення про початок або інтенсифікацію лікування невизначене, наприклад, для людини з переддіабетом і без

попередніх серцево-судинних подій, калькулятор ризику також може бути корисним для оцінки 10-річного ризику АССЗ (таблиця 1).

**Крок 2. Корекція способу життя**

Найбільш поширеною вторинною причиною дисліпідемії є дієта з високим вмістом вугле-

водів та/або простих вуглеводів у поєднанні з малорухливим способом життя. Надмірне споживання алкоголю також сприяє дисліпідемії, зокрема гіпертригліцеридемії; слід заохочувати мінімізацію вживання алкоголю. Особи з дисліпідемією повинні бути забезпечені інструментами для схуднення з дефіцитом калорій у разі надмірної маси тіла/ожиріння. Втрата маси тіла на  $\geq 5\%$  покращує рівень ТГ, а подальше зниження рівня ТГ спостерігається навіть при втраті маси тіла  $>15\%$  [89]. Консультування щодо корекції способу життя важливо і повинно включати поради щодо здорової дієти (цілісна їжа, рослинна їжа, середземноморська та DASH дієти); уникання оброблених харчових продуктів, насичених жирів, простих вуглеводів, білого крохмалю та доданого цукру; і збільшення споживання харчових волокон (30–40 г на день) і нежирних білків (наприклад, риби, нежирного м'яса та птиці без шкіри) [73]. Фізичні вправи повинні включати мінімум 150 хвилин на тиждень активності помірної інтенсивності, розділених на 3 до 5 тренувань на тиждень разом із  $\geq 2$  силовими тренуваннями на тиждень [73].

### Крок 3. Визначення цільових показників ліпідів для конкретного пацієнта

Цілі лікування базуються на тривалості ЦД 2-го типу та наявності традиційних факторів ризику АССЗ, включаючи похилий вік, АГ, ХХН  $\geq 3$  стадії, куріння, сімейний анамнез передчасного АССЗ у чоловіків віком  $<55$  років і жінок віком  $<65$  років, низький ХС-ЛПВЩ або високий не-ХС-ЛПВЩ. Оцінка категорії ризику пацієнта допомагає визначити цілі ліпідотерапії та спрямувати відповідну ліпідоніжувальну терапію. Пацієнтів із переддіабетом

або ЦД 2-го типу можна класифікувати за цілями терапії наступним чином:

- Високий ризик ( $<10\%$  10-річний ризик): тривалість ЦД 2-го типу  $<10$  років і  $<2$  додаткових традиційних факторів ризику АССЗ без пошкодження органів-мішеней;  
**! Ціль:** ХС-ЛПНЩ  $<100$  мг/дл, апо В  $<90$  мг/дл і ХС-ЛПВЩ  $<130$  мг/дл
- Дуже високий ризик (10–20 % 10-річний ризик): ЦД 2-го типу  $>10$  років з  $\geq 2$  традиційними факторами ризику АССЗ і без пошкодження органів-мішеней;  
**! Ціль:** ХС-ЛПНЩ  $<70$  мг/дл, апо В  $<80$  мг/дл і ХС-ЛПВЩ  $<100$  мг/дл
- Надзвичайний ризик ( $>20\%$  10-річний ризик): ЦД 2-го типу або переддіабет плюс встановлена ССЗ або ураження органів-мішеней (систолична або діастолічна дисфункція лівого шлуночка [ЛШ], оцінена швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ]  $<45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або АВІ  $<0,9$ );  
**! Ціль:** ХС-ЛПНЩ  $<55$  мг/дл, апо В  $<70$  мг/дл і ХС-ЛПВЩ  $<90$  мг/дл.

### Крок 4. Статини як терапія першої лінії

Якщо немає протипоказань, статини слід використовувати як терапію першої лінії дисліпідемії в осіб із ЦД 2-го типу. Пацієнти з високим ризиком (ЦД 2-го типу з  $<10\%$  10-річним ризиком) повинні розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності, яка призводить до зниження рівня холестерину ЛПНЩ у діапазоні від 30 % до 40 % (табл. 2). Для пацієнтів із переддіабетом перемаси тіла терапії статинами слід зважуватися в контексті оцінки ризику АССЗ та незначного ризику прогресування до ЦД 2-го типу при застосуванні статинів [90, 91]. Для осіб з дуже високим ризиком (10–20 %

Таблиця 1. Калькулятори для оцінки 10-річного ризику АССЗ

Оцінка ризику ССЗ за Рейнольдсом	<a href="http://www.reynoldsriskscore.org/">http://www.reynoldsriskscore.org/</a>
Фремінгемська оцінка ризику ССЗ	<a href="https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/hard-coronary-heart-disease-10-year-risk/">https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/hard-coronary-heart-disease-10-year-risk/</a>
Об'єднаний когортний калькулятор ризику ССЗ Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації	<a href="http://www.cvriskcalculator.com/">http://www.cvriskcalculator.com/</a>
Показник ризику мультиетнічного дослідження атеросклерозу (MESA)	<a href="https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx">https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx</a>

10-річний ризик) і екстремальним ризиком (>20 % 10-річний ризик), високоінтенсивну терапію статинами, яка знижує рівень холестерину ЛПНЩ на 50–60 %, слід розпочинати незалежно від вихідного рівня холестерину ЛПНЩ (табл. 2) [9, 92, 93]. Залишковий ризик може зберігатися навіть при максимально переносимій терапії статинами в осіб із кількома факторами ризику та осіб зі стабільною клінічною картиною АССЗ. Ліпіди слід спочатку контролювати з 6–12-тижневими інтервалами, щоб визначити, чи потрібна інтенсифікація терапії, а потім з менш частими інтервалами (наприклад, 6 місяців) після досягнення цілей.

У деяких пацієнтів може спостерігатися непереносимість статинів. Статин-асоційовані м'язові симптоми (SAMS) характеризуються двосторонніми м'язовими симптомами — болем, слабкістю, судомою та скутістю — пов'язаними з початком прийому статинів, але причинно-наслідковий зв'язок не завжди зрозумілий [94, 95]. Частота непереносимості статинів полягає в діапазоні від 5 % до 20 %, з нижчими показниками в плацебо-контрольованих дослідженнях. Клінічні випробування з прямими запитами щодо м'язових симптомів не показали суттєвої різниці в частоті м'язових симптомів у групах статинів і плацебо [94]. SAMS може зникати після припинення лікування та рецидивувати при повторному застосуванні того самого або альтернативного статину. Діагностика включає визнання симптомів пацієнта та розгляд визначення креатинінази (КК). Прийняте FDA визначення міопатії, спричиненої статинами, — це біль або слабкість, що супроводжуються рівнем КК, що у 10 разів перевищує верхню межу нормального лабораторного діапазону, але це зустрі-

чається рідко (<0,1 % порівняно з плацебо). Ризик важкого рабдоміолізу з КК >40-кратним, верхня межа норми становить приблизно від 1 до 4 на 10 000 на рік [94].

Фактори ризику міопатії включають вік >65 років, жіночу стать, низький ІМТ, східноазіатське походження, м'язові симптоми в анамнезі, порушення функції нирок та/або печінки, ЦД, ВІЛ-інфекцію, супутнє лікування (наприклад, фібрати, еритроміцин, флуконазол), дефіцит вітаміну D, гіпотиреоз та гостру інфекцію [73]. Необхідно враховувати взаємодію лікарських засобів, особливо для супутніх ліків і статинів, які мають високий метаболізм та метаболізуються через СYP3A4 (наприклад, симвастатин, ловастатин). Коли симптоми зникають, і якщо міопатія не була тяжкою, дозволено продовження терапії статинами з нижчою дозою або менш частим дозуванням (1–3 рази на тиждень), або використання гідрофільного статину, який менш пов'язаний з міопатією (наприклад, пітавастатин, флувастатин). Незважаючи на те, що обсерваційні дослідження показали, що нормалізація рівнів 25-гідроксिवітаміну D3 [96] може допомогти при міопатії, індукованої статинами, вторинний аналіз дослідження вітаміну D і омега-3 (VITAL) показав, що частота міопатії, індукованої статинами, не відрізнялася з добавками вітаміну D порівняно з плацебо [97]. Однак можна розглянути додавання добавок коензиму Q10 [96].

#### Крок 5А. Інтенсифікація терапії для досягнення цільового рівня ліпідів

У осіб із ЦД 2-го типу додаткове лабораторне дослідження рівня ліпідів слід проводити через часті проміжки часу (кожні 6–12 тиж-

**Таблиця 2. Інтенсивність терапії статинами**

	Низька інтенсивність	Помірна інтенсивність	Висока інтенсивність
Симвастатин 10 мг	10 мг	20–40 мг	—
Правастатин 10–20 мг	10–20 мг	40–80 мг	—
Ловастатин 20 мг	20 мг	40 мг	—
Флувастатин 20–40 мг	20–40 мг	40 мг 2 рази на день/80 мг XL	—
Пітавастатин 1 мг	1 мг	2–4 мг	—
Аторвастатин	—	10–20 мг	40–80 мг
Розувастатин	—	5–10 мг	20–40 мг

Адаптовано за: 9, 92, 93.

нів) для прямого титрування статинів або додавання додаткової терапії для досягнення цільових показників ліпідів. Менш часті інтервали тестування можна розглянути, коли цілі ліпідів стабільно досягнуті. Якщо цільових показників ліпідів неможливо досягти за допомогою максимально переносимої терапії статинами, слід розглянути можливість додавання інгібітора всмоктування холестерину езетимібу (10 мг/добу). Якщо цілі лікування не досягаються при максимально переносимій дозі статинів в поєднанні з езетимібом, додаткова терапія секвестрантом жовчних кислот (колесевелам, колестипол, холестирамін) або бемпедовою кислотою (інгібітор аденозинтрифосфат-цитратліази) є варіантом. У пацієнтів із екстремальним ризиком по показниках ліпідів вище цільових при максимальному високоінтенсивному застосуванні статинів у поєднанні з вищезазначеними додатковими методами лікування може виникнути потреба у більш агресивній терапії інгібітором пропротеїнконвертази субтилізіну/кексину типу 9 (PCSK9i) або інклізіраном (PCSK9 siRNA) з урахуванням затверджених показань та доступності.

#### **Крок 5В. Лікування гіпертригліцеридемії**

Лікування гіпертригліцеридемії також є важливим для досягнення оптимальних рівнів ліпідів із метою <150 мг/дл у людей із ЦД 2-го типу. Якщо необхідно, піоглітазон та/або інсулін можуть покращити контроль глікемії та рівні ТГ. У осіб з рівнем ТГ натще >200 мг/дл, незважаючи на максимально переносиму дозу статину, оптимальний контроль рівня глюкози, суворе дотримання здорової дієти (наприклад, уникнення простих вуглеводів, фруктових соків та алкоголю), фенофібрат та/або висока доза омега-3 жирної кислоти, призначеної за рецептом, може допомогти досягти цілей щодо рівня ТГ і холестерину не-ЛПВЩ. Безрецептурні добавки риб'ячого жиру не схвалені FDA для лікування гіпертригліцеридемії. Проте зниження серцево-судинного ризику при додаванні фібратів на фоні оптимально дозованого статину для рівнів ТГ >200–500 мг/дл остаточно не встановлено. Частота серцево-судинних подій при ЦД 2-го типу з рівнями ТГ >200 мг/дл не

була знижена пемафібратом у дослідженні Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT), незважаючи на зниження рівня ТГ, ЛПДНЩ, залишкового холестерину та Апо С-III [98]. Проте аналіз підгруп і метааналіз досліджень з фібратами продемонстрували покращення результатів АСС3 у осіб з підвищеним рівнем ТГ (>200 мг/дл) та/або ХС-ЛПВЩ (<40 мг/дл) [9, 72, 99, 100, 101].

Дослідження «Зменшення серцево-судинних подій за допомогою ікосапент-етилового ефіру» (REDUCE-IT) продемонструвало, що додавання ікосапент-етилового препарату (IPE) до терапії статинами позитивно зменшувало серцево-судинні події на 25 % у учасників з ЦД 2-го типу з рівнями ТГ >135 мг/дл і АСС3 або віком >50 років і іншим фактором серцево-судинного ризику, хоча цей ефект не залежав від зниження рівня ТГ [102]. Висловлювалися потенційні занепокоєння щодо величини сприятливого ефекту IPE з використанням мінеральної олії плацебо в REDUCE-IT, але загалом, IPE слід розглянути, якщо рівень тригліцеридів >135 мг/дл у осіб із ЦД 2-го типу та встановленим АСС3 або  $\geq 2$  додатковими традиційними факторами ризику ССЗ.

При тяжкій гіпертригліцеридемії (рівень ТГ  $\geq 1000$  мг/дл) може знадобитися дієта з дуже низьким вмістом жиру на додаток до фібрату та/або рецептурних омега-3 жирних кислот. У рефрактерних випадках, якщо рівень ТГ натще залишається >1000 мг/дл, може знадобитися ніацин для зниження рівня ТГ та зниження ризику панкреатиту. Слід зазначити, що ніацин може знизити рівень тригліцеридів і Lp(a), але не зменшує АСС3 і може погіршити глікемію.

#### **Алгоритм зниження ризику АСС3: артеріальна гіпертензія**

АГ поширена серед осіб із ЦД 2-го типу і підвищує ризик макро- та мікросудинних ускладнень ЦД [103]. Одночасне існування переддіабету та АГ також підвищує ризик серцево-судинних подій [104]. Дані проспективного дослідження діабету в Великій Британії (UKPDS) показали, що посилений контроль АТ в осіб із ЦД 2-го типу знизив

ризик смерті, пов'язаної з ЦД, а також з мікро- та макросудинними ускладненнями, що було підтверджено в подальших клінічних дослідженнях [105, 106].

ААСЕ встановив цільове значення систолічного АТ для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу <130 мм рт.ст. з цільовим діастолічним АТ <80 мм рт.ст. (рис. 5) [9]. Нижчу ціль можна розглядати для осіб з мікро- або макроальбумінурією, помірним/високим ризиком або зі встановленим АССЗ, захворюванням периферичних судин або ретинопатією. Відомо, що деякі люди з ЦД 2-го типу можуть не переносити цільове значення <130/80 мм рт.ст., у тому числі особи з вегетативною нейропатією з ортостатичною гіпотензією, гострим коронарним синдромом (гострий інфаркт міокарда (ІМ) або нестабільна стенокардія), слабкістю або непереносимістю ліків.

Точність вимірювання АТ у клінічних умовах слід забезпечити за допомогою обладнання, яке належним чином обслуговується

та калібрується, навченого та досвідченого медичного персоналу, а також пацієнта у відповідному положенні (тобто, сидячи на стільці, ноги на підлозі, рука підтримується на рівні серця) з манжетою правильного розміру. В ідеалі слід провести серійні вимірювання та усереднити їх.

#### Крок 1. Модифікація способу життя

Втрата маси тіла на  $\geq 5\%$  знижує АТ з найбільшим впливом у осіб, які втрачають від  $10\%$  до  $>15\%$  [89, 107]. Фізичні вправи з тренуваннями на витривалість (аеробні) та динамічними силовими тренуваннями кілька разів на тиждень також є важливим компонентом у лікуванні АГ, оскільки відбувається зниження як систолічного, так і діастолічного АТ [108]. Пацієнтів також слід консультувати щодо обмеження харчового натрію, наприклад, діети DASH [109]. Було продемонстровано, що середземноморська дієта також знижує АТ [110].

### АЛГОРИТМ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ГІПЕРТЕНЗІЯ

**Ціль:** СИСТОЛІЧНИЙ АТ <130 мм рт.ст./ДІАСТОЛІЧНИЙ АТ <80 мм рт.ст.  
систоличний АТ <120 мм рт.ст./діастолічний АТ <70 мм рт.ст. при мікро/макроальбумінурії/середньому-високому ризику  
або наявному АССЗ/захворюванні периферичних судин/ретинопатії  
Ціль АТ може бути вищою при автономній нейропатії/ортостатичній гіпертензії/гострому коронарному синдромі/  
поганому загальному стані/непереносимості препаратів

#### Модифікація способу життя

Зменшення споживання солі/ Середземноморська, DASH)/Фізична активність/Досягнення оптимальної маси тіла

#### БРА або іАПФ

Для стартового АТ >150/100 мм рт.ст. розглядається ПОДВІЙНА ТЕРАПІЯ з одним з препаратів нижче

ТИТРАЦІЯ ДОЗИ ПРЕПАРАТУ або ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ кожні 2–3 місяці до досягнення цілі

#### ТІАЗІД/БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

КОМБІНАЦІЯ  $\alpha$ - $\beta$ -блокаторів/  $\beta$ 1 СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР/  
АНТАГОНІСТ мінералокортикоїдних рецепторів

ДОПОМІЖНІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ АГЕНТИ:  
 $\alpha$ 2АГОНІСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ/ПЕРИФЕРИЧНИЙ  $\alpha$ 1БЛОКАТОР/ГІДРАЛІЗІН

Рис. 5. Алгоритм зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: артеріальна гіпертензія



### Крок 2. Прийом інгібітора

#### *ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатора рецепторів ангіотензину II*

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) вважаються препаратами першої лінії для лікування АГ у людей із ЦД 2-го типу, особливо у тих, хто має діабетичну хворобу нирок (ДХН). Обидва препарати є ефективними, але немає додаткової користі від спільного застосування інгібіторів АПФ та БРА, а комбінація може завдати шкоди [111, 112, 113, 114]. Дозу слід титрувати на регулярній основі (мінімум кожні 2–3 рази на місяць), щоб досягти цільового ВР. Для тих осіб, у яких виявляється непереносимість інгібіторів АПФ (наприклад, кашель), їх можна замінити БРА. Якщо початковий АТ становить  $>150/100$  мм рт.ст., може знадобитися подвійна терапія (див. Крок 3. Додаткова терапія).

### Крок 3. Додаткова терапія

Якщо цільовий АТ не можливо досягти лише за допомогою оптимально титрованої терапії інгібіторами АПФ або БРА, необхідна додаткова терапія. Інші антигіпертензивні препарати також продемонстрували ефективність у уповільненні зниження ШКФ у осіб із ЦД 2-го типу та гіпертензією, включаючи діуретики та блокатори кальцієвих каналів [115]. Тіазидні діуретики (наприклад, гідрохлоротіазид, хлорталідон, індапамід) є ефективним антигіпертензивним засобом другого ряду, існує багато комбінованих препаратів з інгібіторами АПФ або БРА з потенціалом підвищення прихильності. Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів амлодипін або ніфедипін також можна розглядати як додаткову терапію.

Розуміючи, що багатьом людям з АГ може знадобитися кілька антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ, додаткова терапія може включати  $\beta$ -блокатори. Примітно, що  $\beta$ -блокатори можуть бути пов'язані зі збільшенням маси тіла, що вважається вторинним по відношенню до зниження витрат енергії [116, 117]. Це може бути більш вираженим при застосуванні старих препаратів, таких як атенолол

або метопролол, тому використання нових  $\alpha$ - $\beta$ -блокаторів (карведилол, лабеталол, дилевалол) або  $\beta$ 1-селективних агентів (небіволол або бетаксол) може бути більш економічним. Центральний агоніст  $\alpha$ 2 (клонідин) або периферичний  $\alpha$ 1 РА (наприклад, доксазозин, празозин, теразозин) можуть знадобитися людям, які все ще мають АГ, незважаючи на додаткову терапію. Гідралазін також може бути ефективною допоміжною терапією, але вимагає багаторазових доз протягом дня.

Первинний гіперальдостеронізм є недостатньо діагностованою причиною ендокринної АГ, тому вимагає скринінгу [118, 119]. Пацієнти повинні пройти скринінг, якщо у них резистентна АГ ( $>140/90$  мм рт. ст.) при  $\geq 3$  препаратах, включаючи максимальну дозу діуретика. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА) (наприклад, еплеренон, спіронолактон) є раціональним вибором для медикаментозного лікування первинного гіперальдостеронізму, але також можуть бути розглянуті для резистентної гіпертензії у осіб із ЦД 2-го типу. У пацієнтів, які приймають інгібітор АПФ або БРА з МРА, слід проводити більш частий лабораторний моніторинг рівня калію та функції нирок. Існують також дані, що підтверджують перемаси тіла нестероїдного МРА фінеренону для попередження прогресування ХХН і ризику серцевої недостатності, АССЗ подій та пов'язаної смертності в осіб із ЦД 2-го типу та мікроальбумінурією (співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі  $\geq 30$  мг/г), макроальбумінурією, або більш розвинутою ХХН, але з рШКФ  $>25$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [120, 121, 122, 123]. Хоча фінеренон може помірно знизити систолічний АТ, його ефекти не залежать від рівнів АТ до лікування, і він призначається при ризику зниження рШКФ, термінальній стадії захворювання нирок, ризику серцево-судинної смерті, нефатальному ІМ та госпіталізації з приводу серцевої недостатності в осіб із ХХН і ЦД 2-го типу [124].

У тих осіб, які розпочали лікування арГПП-1 або НЗКТГ-2, може спостерігатися помірне зниження АТ після початку прийому цих препаратів [125, 126, 127, 128].

## Алгоритм контролю глікемії, орієнтований на попередження ускладнень

У людей із ЦД 2-го типу спостерігається підвищення захворюваності, спричиненої АССЗ, яка є основною причиною смертності при ЦД 2-го типу, незважаючи на сучасну терапію ліпідомодифікуючими, антитромбоцитарними та антигіпертензивними засобами [129].

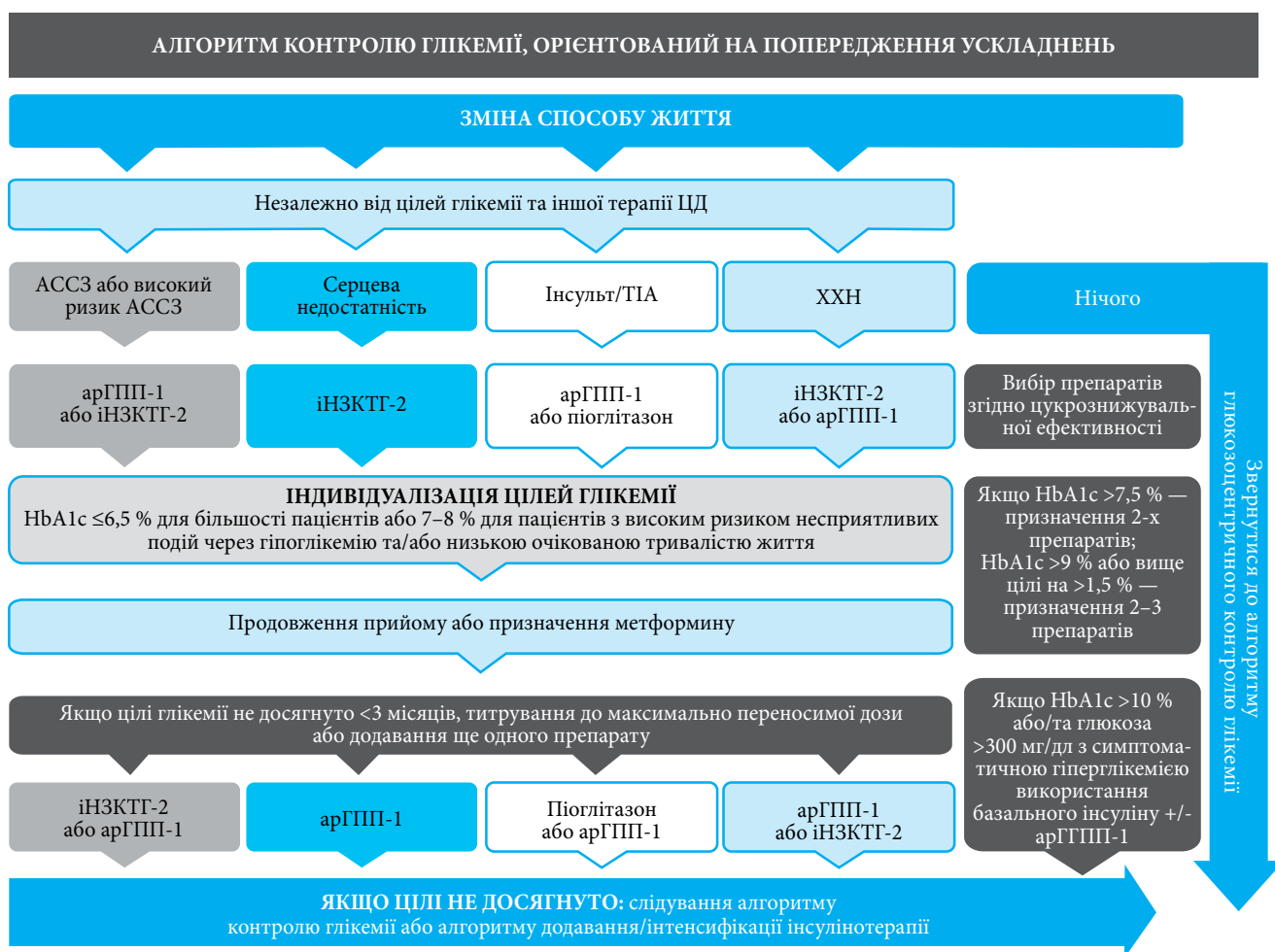
Терапевтичні зміни способу життя залишаються фундаментальним компонентом контролю глікемії та повинні включати здорове харчування, регулярну фізичну активність, здорову поведінку та контроль маси тіла. Важливо, що для деяких препаратів, що належать до 2-х нових класів антигіперглікемічних препаратів, арГПП-1 та іНЗКТГ-2, були продемонстровані у великих міжнародних багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях результати для зниження ризику АССЗ у осіб із ЦД 2-го типу та встановленим АССЗ, а також у осіб з високим ризиком АССЗ. CVOT демонструють, що кожен антигіперглікемічний засіб має чіткий вплив на різні компоненти серцево-судинного ризику, при цьому деякі демонструють зниження серцево-судинної смертності, покращення ХХН, зниження госпіталізації з приводу СН та/або зниження ризику інсульту. Існує потреба в зміні парадигми від підходу, орієнтованого виключно на глюкозу, до підходу, орієнтованого на попередження ускладнень, в алгоритмі контролю глікемії в осіб із ЦД 2-го типу (рис. 6).

Було продемонстровано, що три з арГПП-1 значно знижують ризик основних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) (комбінована кінцева точка «3-точкова МАСЕ» включає нефатальний ІМ, нефатальний інсульт і серцево-судинну смерть), тоді як іНЗКТГ-2 знижують ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності, покращують ниркові результати, а деякі знижують ризик серцево-судинної смерті та/або МАСЕ. Визначення високого ризику не було узгодженим для всіх CVOT, але загалом включало альбумінурію або протеїнурію, гіпертрофію ЛШ, систолічну або діастолічну дисфункцію ЛШ та/або АВІ <0,9. Метааналіз CVOT по арГПП-1 у 2021 році виявив 14 %

(співвідношення ризиків [HR] 0,86, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,80–0,93,  $P < 0,001$ ) зниження ризику МАСЕ в осіб з або без встановленого АССЗ, незалежно від HbA1c або базової антигіперглікемічної терапії [130]. Тому, якщо у людей із ЦД 2-го типу встановлено АССЗ, або вони мають високий ризик, арГПП-1 з доведеною серцево-судинною користю (наприклад, ліраглутид, семаглутид або дулаглутид) слід розпочати як першу лінію терапії незалежно від цілі HbA1c або інших антигіперглікемічних методів лікування, включаючи метформін [9]. Як альтернатива арГПП-1, з урахуванням супутніх захворювань, можливих побічних ефектів та/або переваг для пацієнта, клініцисти можуть рекомендувати розпочати іНЗКТГ-2 з доведеною серцево-судинною користю для зниження ризику смерті від МАСЕ або серцево-судинної смерті в осіб із ЦД 2-го типу та встановленим АССЗ [131, 132]. Для осіб із ЦД 2-го типу та встановленим АССЗ або з високим ризиком АССЗ використання іНЗКТГ-2 зменшує ризик госпіталізації з приводу СН незалежно від фонові гіпоглікемічної терапії, терапії ССЗ або HbA1c [9], а в осіб із серцевою недостатністю та/або ХХН іНЗКТГ-2 слід починати як терапію першої лінії.

Чітко було показано, що іНЗКТГ-2 значно та надійно знижує ризик госпіталізації через серцево-судинну недостатність або серцево-судинну смерть у осіб із ЦД 2-го типу з АССЗ або без нього та покращує симптоми, пов'язані з серцевою недостатністю, у осіб із встановленою СН незалежно від фракції викиду ЛШ, фонові цукрознижувальної терапії або лікування СН [9]. Недавній метааналіз показав, що використання іНЗКТГ-2 призвело до зниження ризику госпіталізації через СН на 32 % (HR 0,68 [95 % ДІ 0,61–0,76]) і на 15 % зниження серцево-судинної смертності (HR 0,85 [95 % ДІ 0,78–0,93]) порівняно з плацебо [133]. Інгібітори НЗКТГ-2 слід рекомендувати особам із ЦД 2-го типу та СН незалежно від цільового рівня HbA1c або інших антигіперглікемічних методів лікування, включаючи метформін.

Дослідження з іДПП-4 показали нейтральність порівняно з плацебо щодо МАСЕ, але було показано, що саксагліптин збільшує частоту госпіталізацій із СН [134]. Також



**Рис. 6.** Алгоритм контролю глікемії, орієнтований на попередження ускладнень

**Примітки:** АСС3 — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; ТІА — транзиторна ішемічна атака; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЦД — цукровий діабет.

спостерігалася тенденція до підвищення госпіталізації із СН при застосуванні алогліптину в post hoc аналізі дослідження EXAMINE, тому рекомендується бути обережними із застосуванням цього препарату особам із ХСН III [135]. ТЗД можуть погіршити затримку рідини, тому їх не слід застосовувати особам із симптоматичною СН, а лікування піоглітазоном протипоказаний особам із III або IV класом СН Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [136]. Однак у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, але без ЦД, які перенесли інсульт або ТІА, було показано, що піоглітазон знижує ризик гострих коронарних синдромів [137]. Дослідження акарбози при ССЗ були обмежені пацієнта-

ми з порушенням толерантності до глюкози, причому одне дослідження повідомило про майже 50 % зниження МАСЕ [138], пов'язане зі зниженням постпрандіальної глюкози, тоді як інше не показало ефекту [139], хоча у пацієнтів із уже встановленими ССЗ.

Ризик інсульту помітно підвищується при ЦД, тож дослідження Національного дослідження здоров'я та харчування продемонструвало співвідношення шансів HR 28 (95 % ДІ 19–41) [140]. Згідно з метааналізами, арГПП-1 знижує ризик інсульту на 15–17 % в осіб із ЦД 2-го типу та анамнезом АСС3 або з високим ризиком АСС3 [9, 130, 141, 142]. Три агенти арГПП-1 схвалені FDA для зниження ризику МАСЕ (включаючи

інсульт), — це дулаглутид (з або без встановленого АССЗ), ліраглутид і підшкірний семаглутид (в осіб із встановленим ССЗ) [143]. У осіб із ЦД 2-го типу та ССЗ або осіб із високим ризиком розвитку ССЗ рекомендовано використання арГПП-1 із доведеною користю для зниження ризику інсульту [9]. Піоглітазон, ТЗД, очевидно, знижує ризик повторного інсульту, і його також слід розглянути для зниження ризику повторного інсульту в осіб з резистентністю до інсуліну, переддіабетом або ЦД 2-го типу та попередньою транзиторною ішемічною атакою або інсультом [9, 144, 145]. Що стосується інсульту, тож метааналіз іНЗКТГ-2 [2] показав, що спостерігалось зниження HR на 0,5 для геморагічного інсульту при об'єднанні даних із завершених досліджень іНЗКТГ-2, тоді як не було значного впливу на ішемічний інсульт [146, 147].

Майже 50 % дорослих у США з нирковою недостатністю мають ЦД [148]. Докази користі іНЗКТГ-2, що полягають у зменшенні несприятливих наслідків для нирок, є надійними, приблизно на 38 % зниження сукупних результатів, які відрізнялися в різних дослідженнях, але включали погіршення рШКФ або креатиніну, прогресування захворювання нирок у стадії з або без потреби в замісній терапії або трансплантації нирки, ниркову смерть або серцево-судинну смерть [133]. Рекомендується використовувати іНЗКТГ-2 з доведеною користю як базову терапію для зниження ризику прогресування ДХН та серцево-судинних захворювань в осіб з ЦД 2-го типу та ДХН з рШКФ 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, якщо також присутня СН [9, 149, 150]. Два проспективних плацебоконтрольованих випробування вивчали вплив дапагліфлозину (включено учасників із рШКФ від 25 до 70 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і співвідношення альбуміну сечі/г креатиніну 200–5000 мг) та емплагліфлозину (включено учасники з рШКФ від 20 до <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або >45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> з >200 мг альбуміну в сечі/г креатиніну) на зниження рШКФ і прогресування ХХН; більшість учасників були з ЦД 2-го типу [151, 152]. Дапагліфлозин уповільнив швидкість зниження рШКФ більше у пацієнтів із ЦД 2-го типу, ніж у пацієнтів без ЦД 2-го

типу, тоді як вплив на зниження рШКФ був подібним для обох груп із емплагліфлозином. АрГПП-1 також є варіантом для зменшення прогресування альбумінурії, зниження рШКФ та ризику АССЗ у осіб із ЦД 2-го типу та ДХН з рШКФ 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [9, 153, 154].

Ціль HbA1c повинна бути індивідуалізована для людей з ЦД 2-го типу та АССЗ або з високим ризиком АССЗ, з цільовим HbA1c 6,5 % у більшості невагітних дорослих, якщо це можна досягти безпечно. Необхідно враховувати тривалість життя, тривалість захворювання, наявність чи відсутність мікро- і макросудинних ускладнень, фактори ризику ССЗ, супутні захворювання та ризик гіпоглікемії, а також когнітивні та психологічні стани [9, 16]. Новіші гіпоглікемічні засоби, такі як арГПП-1 та іНЗКТГ-2, пов'язані з меншим ризиком гіпоглікемії, якщо не використовувати з сульфонилсечовиною, глінідами та/або інсуліном. Цілі менш сурові (7–8 %) повинні виставляти для осіб з а тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, неусвідомленням гіпоглікемії, з обмеженою тривалістю життя, прогресуючою хворобою нирок, обширними супутніми захворюваннями або з тривалим ЦД, у яких ціль HbA1c важко досягти, незважаючи на інтенсивні зусилля, поки людина залишається вільною від симптомів, пов'язаних з гіперглікемією [9, 13, 14, 17].

Якщо для досягнення індивідуалізованої цілі необхідно подальше зниження HbA1c і рШКФ >30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, слід розглянути застосування метформіну, якщо пацієнт ще не приймає цей препарат. Кожен препарат слід титрувати до максимально переносимої затвердженої дози, та додатковий гіпоглікемічний засіб слід додати для досягнення цілі глікемії. Якщо початковий HbA1c >7,5 %, може знадобитися рання комбінована терапія з 2-х препаратів, а для тих, у кого початковий HbA1c >9 % або на 1,5 % вище цільового значення, тоді потрібно одночасно розпочати 2 або 3 гіпоглікемічні засоби. Якщо є симптоматична гіперглікемія, HbA1c >10 % та/або ГК >300 мг/дл, що свідчить про виражений дефіцит інсуліну, необхідно розпочати введення базального інсуліну для зниження рівня глюкози якнайшвидше. У цьому випадку використовується комбінація базального інсуліну з арГПП-1, але з розумінням того,

що арГПП-1 потребуватиме фази титрування, що потенційно може затримати контроль глікемії. Клініцисти повинні звернутися до розділу «Алгоритм додавання/інтенсифікації інсуліну» (рис. 8) і таблиці «Профілі антигіперглікемічних препаратів» (рис. 9) для додаткових рекомендацій.

Якщо у людини з ЦД 2-го типу немає встановленого або високого ризику АССЗ, СН, інсульту/ТІА або ХХН, тоді клініцист повинен звернутися до розділу «Глюкозоцентричний алгоритм контролю глікемії» (рис. 7) і таблиці «Профілі антигіперглікемічних препаратів» (рис. 9).

### Глюкозоцентричний алгоритм контролю глікемії

Глюкозоцентричний алгоритм контролю глікемії (рис. 7) призначений для визначення початкової та додаткової терапії для осіб із ЦД, але без встановленого або високого ризику АССЗ, СН, інсульту/ТІА або ХХН. Прийом метформіну слід розпочинати, якщо немає протипоказань (наприклад, рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Щоб максимізувати переносимість, метформін слід розпочинати з низької дози та титрувати протягом кількох тижнів до максимально переносимої дози [16]. Новіші антигіперглікемічні препарати, такі як арГПП-1 та іНЗКТГ-2, пов'язані з низьким ризиком гіпоглікемії тільки у поєднанні з сульфонілсечовиною, глінідами та/або інсуліном.

З огляду на те, що ЦД 2-го типу є прогресуючою хворобою, багатьом людям знадобиться >1 цукрознижуючого препарату для досягнення індивідуальної цільової НbA1c. Вибираючи другий препарат, клініцисти повинні враховувати кілька факторів, включаючи наявність надлишкової маси тіла або ожиріння, ризик гіпоглікемії, доступність/вартість і наявність тяжкої гіперглікемії. Пацієнти часто мають >1 із цих факторів, тому використання підходу до прийняття рішень, орієнтованого на пацієнта, є важливим. Порядок переліку ліків в алгоритмі вказує на запропоновану ієрархію для їх вибору. У пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням і додатковою

метою зниження маси тіла перемасою тіла є подвійний клас GIP/арГПП-1, арГПП-1 або іНЗКТГ-2. Особам з гіпоглікемією в анамнезі, з високим ризиком гіпоглікемії та/або з ризиком важких ускладнень від гіпоглікемії слід переважно починати з препарату, пов'язаного з низьким ризиком гіпоглікемії, включаючи арГПП-1, іНЗКТГ-2, подвійний GIP/арГПП-1, ТЗД або іДПП-4.

Для багатьох людей із ЦД 2-го типу доступність і ціна є перешкодою для отримання нових гіпоглікемічних засобів. У цій ситуації ТЗД, похідні сульфонілсечовини або глініди були б більш економічним вибором. Хоча ТЗД пов'язані з низьким ризиком гіпоглікемії та показали користь для НАЖХП, вони також можуть збільшити вагу, тому пацієнтів відповідно необхідно проконсультувати. Нарешті, пацієнти з симптоматичною гіперглікемією та/або НbA1c >10 %, що вказує на виражений дефіцит інсуліну, повинні почати введення базального інсуліну для якнайшвидшого покращення глікемії. Базальний інсулін може бути розпочато з або без початка та титрування арГПП-1, якщо пацієнт ще не приймає цей клас препаратів. Деяким пацієнтам із тяжкою гіперглікемією може знадобитися одночасне призначення болюсного введення інсуліну. Клініцистам слід ознайомитися з розділом «Алгоритм призначення/інтенсифікації інсуліну» (рис. 8), щоб отримати додаткові рекомендації щодо призначення або продовження інсулінотерапії.

Проспективні дослідження підтримують призначення комбінованої терапії для швидшого досягнення цільових показників глікемії в осіб із нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу, які раніше не приймали ліків [155, 156]. Для осіб із нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу та НbA1c  $\geq 7,5$  % також слід розглянути ранню комбіновану терапію, як правило, з метформіном у поєднанні з іншим препаратом, який не викликає гіпоглікемії, зокрема арГПП-1, іНЗКТГ-2 або іДПП-4 [9]. Лікарі повинні знати, що комбінована терапія на основі інкретину не рекомендована (тобто іДПП-4 з арГПП-1 або подвійним GIP/арГПП-1). Антигіперглікемічні препарати слід титрувати до максимально переносимої дози, щоб досягти індивіду-

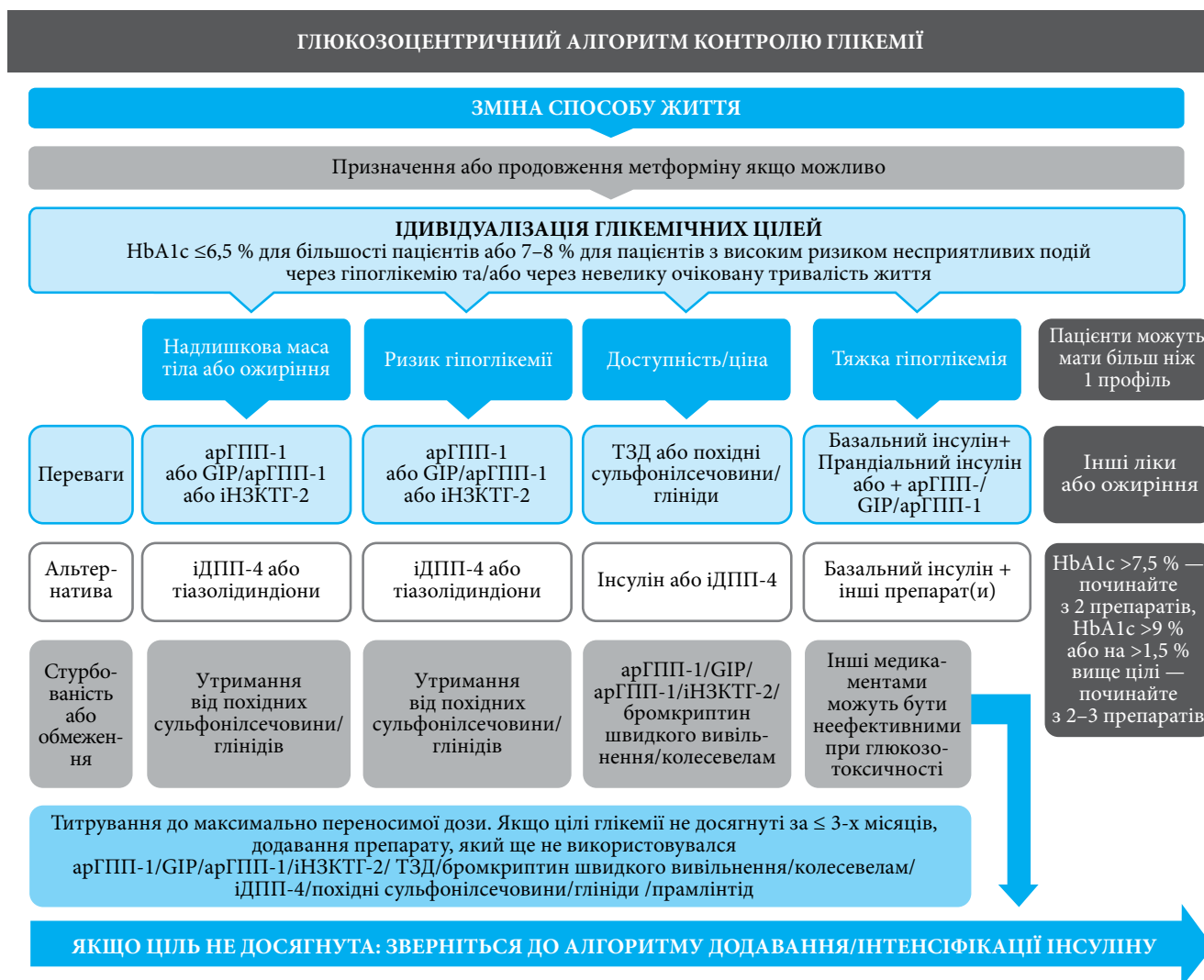


Рис. 7. Глюкозоцентричний алгоритм контролю глікемії

**Примітки:** арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази-4; іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; ТЗД — тіазолідиндіони; GIP — глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид.

альної цілі HbA1c, а додаткові цукрознижувальні засоби слід розглянути своєчасно, щоб уникнути терапевтичної інерції. Якщо HbA1c >9 % або на >1,5 % вище цільового значення, може знадобитися одноразовий прийом ≥2-х цукрознижувальних препаратів [9]. Альтернативні препарати та ті, що пов'язані з побоюваннями щодо побічних ефектів або неефективності, перераховані в алгоритмі, і клініцист повинен звернутися до таблиці «Профілі цукрознижувальних препаратів» (рис. 9), щоб дізнатися більше про ризики та перемаси тіла кожного цукрознижувального класу.

### Алгоритм призначення/інтенсифікації інсуліну

Загальна мета інсулінотерапії полягає в досягненні глікемічного контролю після невдачі неінсулінових антигіперглікемічних засобів. Глікемічні цілі повинні бути індивідуальними, хоча HbA1c від 6,5 % до 7 % для осіб, які отримують інсулін, рекомендований для більшості пацієнтів (рис. 8). Незважаючи на те, що HbA1c є ключовим показником, титрування інсуліну вимагає використання кількох глікемічних параметрів, включаючи ГПН, перед їжею або через 2 години після їжі,

а також дані CGM, якщо доступні, включаючи TIR, час нижче діапазону та GMI [21]. Загалом, цілі для рівня глюкози натщесерце та перед їжею становить <110 мг/дл без гіпоглікемії та можуть бути індивідуалізовані на основі супутніх захворювань та клінічного статусу людини. Використання CGM рекомендовано особам, які отримують інсулін, щоб оптимізувати глікемічний контроль при мінімізації гіпоглікемії [20].

### Симптоматична гіперглікемія

Як початкова терапія може знадобитися базальна терапія з прандіальним інсуліном або без неї, якщо HbA1c >10 % і/або

значення глюкози >300 мг/дл у поєднанні з катаболічними симптомами, такими як втрата маси тіла. Якщо присутня симптоматична гіперглікемія, арГПП-1 окремо не рекомендується, оскільки ці препарати потребують титрування, що може сповільнити контроль рівня глюкози. Метою початкової інтенсивної інсулінотерапії при симптоматичній гіперглікемії є безпечно та швидко зниження рівня глюкози. Після досягнення покращеного глікемічного контролю за допомогою короточасної інсулінотерапії, особливо при новому діагнозі ЦД [157], можна розглянути неінсулінові антигіперглікемічні засоби.

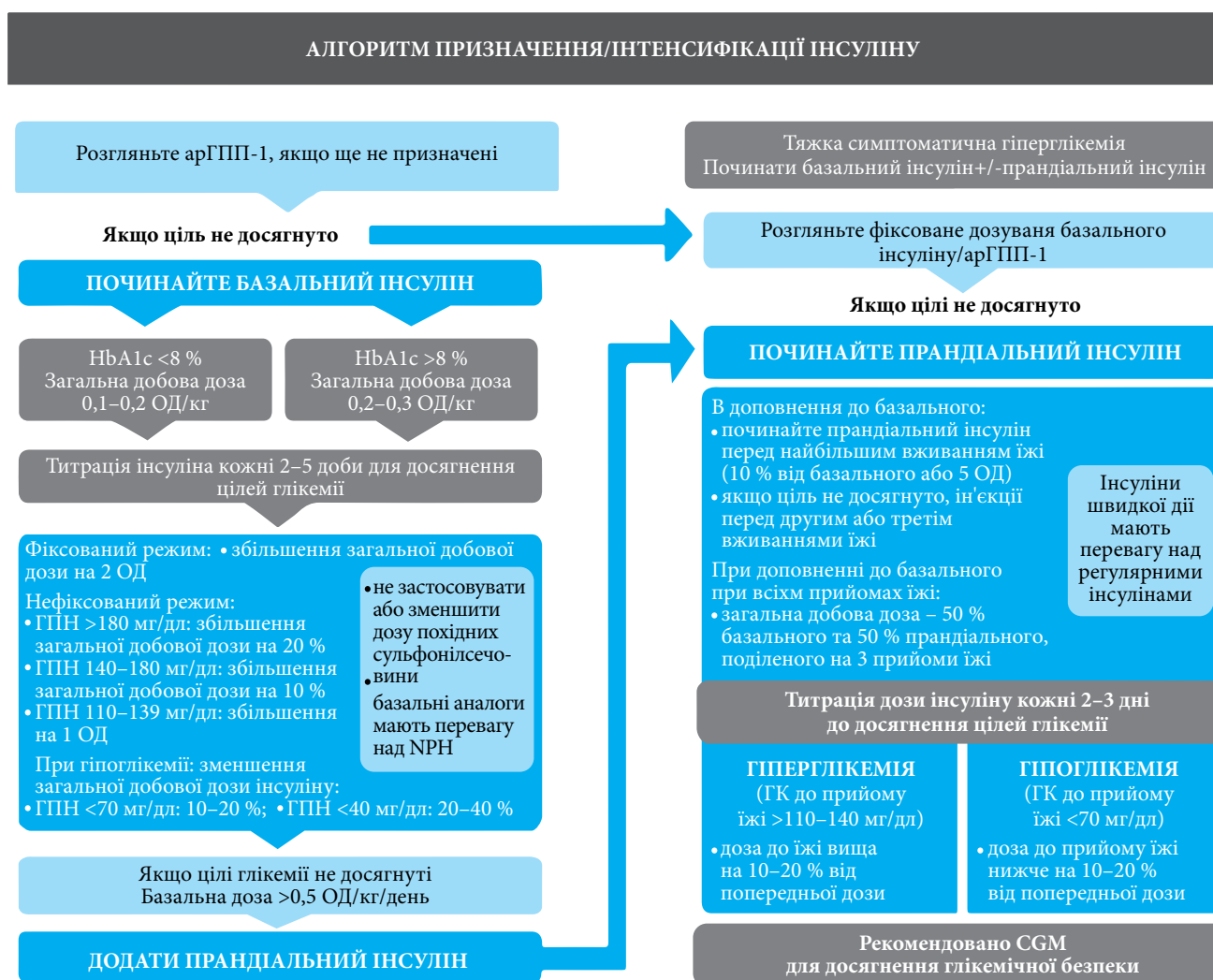


Рис. 8. Алгоритм призначення інтенсифікації інсуліну

**Примітки:** арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; ГПН — рівень глюкози в плазмі натщесерце; ГК — глюкоза крові; CGM — постійний моніторинг рівня глюкози; NPH — нейтральний протамін Хагедорна.

### *Неефективність неінсулінового антигіперглікемічного лікування*

Для більшості осіб, які потребують інтенсифікації глікемічного контролю, і які вже приймають 3–4 пероральні препарати, арГПП-1 або GIP/арГПП-1 мають бути початковим вибором, якщо вони ще не використовуються [9]. Якщо глікемічні цілі не досягнуті цими методами лікування, слід додати базальний інсулін окремо або у вигляді комбінованої ін'єкції базального інсуліну/арГПП-1. Якщо потрібен додатковий контроль глікемії, рекомендується поетапне додавання прандіального інсуліну під час 1–3 прийомів їжі.

### **Початок введення базального інсуліну**

Доза базального інсуліну може базуватися на рівнях HbA1c на момент початку інсулінотерапії. Для HbA1c <8 %, базальний інсулін можна починати з 0,1 до 0,2 ОД/кг/день, а для HbA1c >8 % можна розглядати 0,2–0,3 ОД/кг/день. Аналогові інсуліни, включаючи детемір, гларгін або деглюдек, є кращими у порівнянні з людськими інсулінами, такими як нейтральний протамін Хагедорна (NPH), для зменшення гіпоглікемії [9, 158]. Після початку базального інсуліну рекомендується припинити застосування сульфонилсечовини. Комбінації арГПП-1 та базального інсуліну з фіксованою дозою також можуть забезпечити кращий глікемічний контроль, коли лише базальний інсулін не досяг цільових показників [159].

### *Титрування базального інсуліну*

Базальний інсулін слід титрувати кожні 2–3 дні, щоб досягти цільових показників глікемії з цільовим ГПН <110 мг/дл без гіпоглікемії. Через довший період напіввиведення інсуліну деглюдек рекомендується повільніше титрування кожні 3–5 днів. Особам, які приймають інсулін, можна порадити як самостійно титрувати дози інсуліну на основі самоконтролю рівня глюкози в крові [160, 161]. Одним із підходів до титрування базального інсуліну є використання ГПН і збільшення на 20 %, якщо ГПН >180 мг/дл, на 10 %, якщо ГПН від 140 до 180 мг/дл і на

1 одиницю, якщо ГПН від 110 до 139 мг/дл. При гіпоглікемії натще дози інсуліну слід зменшувати таким чином: ГПН <70 мг/дл знижується на 10–20 %; ГПН <40 мг/дл зниження на 20–40 %.

Якщо базальна доза інсуліну становить >0,5 ОД/кг/день або різниця між рівнем глікемії за час перед сном та вранці перед сніданком становить >50 мг/дл [162], слід розглянути можливість застосування прандіального інсуліну.

### *Введення прандіального інсуліну*

Аналогам інсуліну швидкої дії надають перевагу над препаратами людського інсуліну (наприклад, звичайним інсуліном) через їх порівняно більш ранній початок дії. Прандіальний інсулін можна розпочинати під час найбільшого прийому їжі з 10 % дози базального інсуліну або 5 одиниць, з поступовим додаванням до інших прийомів їжі, оскільки необхідний додатковий контроль глікемії [163, 164]. Крім того, прандіальний інсулін можна розпочинати під час усіх прийомів їжі одночасно з 50 % загальною добовою дозою, яка поділена на кількість прийомів їжі [163, 164].

Незважаючи на меншу перевагу, попередньо змішані інсуліни з фіксованою дозою, які поєднують інсулін тривалої та короткої дії, також можна розглянути для осіб, які можуть мати занепокоєння щодо кількох інсулінів та ін'єкцій. Незважаючи на те, що попередньо змішаний інсулін потребує меншої кількості ін'єкцій, він також має меншу гнучкість для коригування дозування та може посилити гіпоглікемію [9, 165]. Тим не менш, попередньо змішаний інсулін можна запропонувати як альтернативу для досягнення адекватного глікемічного контролю завдяки простоті схеми введення інсуліну та підвищеній прихильності.

### *Прандіальне титрування інсуліну*

Цільовий рівень глюкози перед їжею становить від 110 до 140 мг/дл [9]. Прандіальний інсулін слід титрувати кожні 2–3 дні залежно від рівня глюкози перед їжею, доки не буде досягнуто цільового рівня глікемії. Одним з підходів є титрування прандіального інсуліну наступним чином:



- Якщо рівень глюкози до обіду >110 мг/дл — збільшення дози ранкового прийому їжі на 10–20 %;
- Якщо рівень глюкози ввечері >140 мг/дл — збільшення дози перед обідом на 10–20 %;
- Якщо рівень глюкози перед сном перевищує 140 мг/дл — збільшення дози перед вечірньою їжею на 10 %;
- Фіксовану дозу інсуліну можна титрувати на 2 одиниці кожні 2–3 дні, покладаючись на ранкову ГПН через наявність базального інсуліну.

### Гіпоглікемія

Для гіпоглікемії перед їжею (глюкоза <70 мг/дл) прандіальний інсулін слід коригувати за таким підходом:

- Для рівня глюкози до полудня <70 мг/дл — зменшіть дозу ранкової їжі на 10–20 %.
- Для рівня глюкози перед вечерею <70 мг/дл — зменшіть дозу їжі в обід на 10–20 %.
- Для рівня глюкози перед сном <70 мг/дл — зменшіть дозу вечірньої їжі на 10–20 %.

Особи з ЦД, які отримують інсулін, та їхні родини/супутники повинні бути проінформовані про симптоми та лікування гіпоглікемії (<70 мг/дл) і тяжкої гіпоглікемії

(<54 мг/дл). Якщо людина може безпечно ковтати, слід дати пероральне джерело глюкози (наприклад, таблетки, фруктовий сік) [166]. Людині, яка не реагує або не може приймати перорально глюкозу, слід ввести глюкагон. Існує кілька доступних форм глюкагону. У той час як старі форми глюкагону вимагають підготовки перед підшкірною або внутрішньом'язовою ін'єкцією, доступні розчинний глюкагон і аналог глюкагону, дасиглюкагон, які не потребують підготовки та готові до негайної ін'єкції [167, 168]. Інтраназальний глюкагон також виявився ефективним [169–173].

### Профілі антигіперглікемічних препаратів

Таблиця профілів антигіперглікемічних препаратів (рис. 9) надає клінічно значущу інформацію щодо схваленої терапії для лікування людей із ЦД 2-го типу. Подробиці щодо механізмів дії та доказів користі чи шкоди виходять за межі цього алгоритму;

клініцистам рекомендовано ознайомитися з Рекомендаціями з клінічної практики ААСЕ 2022: Розробка комплексного плану лікування ЦД для отримання додаткової інформації.

Ліки (зліва направо) та інформація, вибрана для кожного препарату (зверху вниз), забезпечують клініцистам основу для вибору з багатьох доступних гіпоглікемічних препаратів і включення виділених переваг або застережень під час обговорення з пацієнтами. Ліки в лівій частині таблиці потенційно мають більше позитивних показань, щоб вважатися препаратами першого ряду порівняно з препаратами в правій частині таблиці.

### Препарати для зниження маси тіла

Таблиця препаратів для зниження маси тіла (рис. 10) узагальнює ліки для зниження маси тіла, схвалені FDA щодо їх ефективності для схуднення, дозування та дії, а також потенційних побічних ефектів і протипоказань. Для обговорення доказів використання цих ліків для осіб з ожирінням, переддіабетом або ЦД 2-го типу клініцист повинен ознайомитися з рекомендаціями з клінічної практики ААСЕ 2022: Розробка комплексного плану лікування ЦД [9].

### Рекомендації щодо вакцинації для хворих на діабет

Захворювання, яким можна запобігти за допомогою вакцинації, спричинені бактеріями та вірусами, призводять до значної захворюваності та смертності з гіршими результатами серед груп високого ризику, таких як особи з ЦД [174, 175, 176]. Вакцинація ефективно зменшує тяжкість і пов'язану з цим захворюваність і смертність від захворювань, яким можна запобігти [174, 177]. Однак рівень вакцинації серед пацієнтів із ЦД неоптимальний [178].

Консультативний комітет CDC з імунізації (ACIP) підтримує вичерпну та оновлену довідкову інформацію щодо рекомендацій щодо вакцин, які відповідають віку (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>) [179]. ААСЕ підтримує ці рекомендації CDC/ACIP

ПРОФІЛІ АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ														
	Метформін	арГПП-1	Подвійні GLP/арГПП-1	іНЗКТГ-2	Тіазолідіони	Інсулін (базальний і болосний)	іДПП-4	Сульфонілсечовина	Глініди	іАПФ	COLSVL	BRC	PRAML	
Ефективність в зниженні глюкози	++	+++	+++	++	++	+++/++++	+	++	+	+	+	+	+	
ACC3	MACE	Користь	Користь	Користь	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Можливо збільшення ризику	Нейтральний	Недостатньо даних	Нейтральний	Безпечний	Недостатньо даних	
	Застойна СН	Нейтральний	Не зрозуміло	Безпечний	Зниження ризику	Середній до тяжкого	Середній							Середній
	Інсульт	Користь	Користь	Нейтральний	Користь	Нейтральний	Нейтральний							
XXH	XXH3a/3в	Користь	Користь	Користь	Нейтральний	Підвищення ризику гіпоглікемії при порушенні функції нирок	Нейтральний	Підвищення ризику гіпоглікемії при порушенні функції нирок	Не рекомендовано SCR > 2мг/л або CrCl < 25	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний		
Ниркова пристосованість/адаптація	Не в разі XXH4 рШКФ < 30	Екзенадід не рекомендовано рШКФ < 45	Недостатньо доказів	Перевірте препарат залежний поріг рШКФ	Нейтральний	Титрування дози								
Ризик гіпоглікемії	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Середній до тяжкого	Нейтральний	Середній до тяжкого	Невеликий	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	
Маса тіла	Невелике зменшення	Зменшення	Зменшення	Зменшення	Збільшення	Збільшення	Нейтральний	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Зменшення	
Неалкогольний стеатогепатит	Нейтральний	Користь	Користь	Потенційна користь	Користь	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Користь	
Побічні симптоми зі сторони ШКТ	Легкі до середніх	Середній	Середній	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Середній	Легкий	Середній	Середній	
Інші обмеження		Медулярна тиреоїдна карцинома/MEN2	Медулярна тиреоїдна карцинома/MEN2	Інфекції з боку ШКТ Діабетичний кетоацидоз Ризик переломів	Ризик переломів		Рідко Арталгії/Міалгії							
Доступність/Вартість	\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$	\$-\$\$\$	\$-\$\$	\$	\$-\$\$	\$-\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	

Рис. 9. Профілі антигіперглікемічних препаратів

**Примітки:** арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; іДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази-4; іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; BRC — бромокриптин; COLSVL — колесевелам; PRAML — прамлінтід.

(рис. 11). Ключові вакцини, рекомендовані для пацієнтів із ЦД, також детально описано в CGP AACE DM 2022 [9].

Незважаючи на докази, що підтверджують ефективність вакцинації пацієнтів із ЦД, більшість медичних працівників не проводять регулярну оцінку вакцинального статусу своїх пацієнтів [180]. Це призводить до втрачених можливостей профілактичних заходів вакцинації. Щоб усунути цю прога-

лину, CDC розробив набір кроків, які формують основу для впровадження вакцинації в клініках під назвою «Стандарти імунізації дорослих» (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/index.html>) [181]. Ці кроки, підсумовані нижче, визнають, що багато медичних працівників можуть не бути постачальниками вакцин, але вони все одно можуть відігравати значну роль у вакцинації своїх пацієнтів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА						
	Семаглутид	Ліраглутид	Фентермін/ Топірамаат ER	Налтрексон ER/ Бупропріон ER	Орлістат	Фентермін
Клас	арГПП-1	арГПП-1	Симпатоміметик Амін/ Габамінергетик	Антагоніст опіоїдних рецепторів/ Інгібітор зворотнього захоплення DA-Norepi	Інгібітор гастро- інтесцінальної ліпази	Симпатоміметик
Зниження маси тіла	15–18 %	5–6 %	9–10 %	4–6 %	4 %	3 %
Механізм дії	Зниження апетиту; Затримка спорожнення шлунка	Зниження апетиту; Затримка спорожнення шлунка	Зниження апетиту; Підвищення насичуваності	Зниження потягу; Зниження апетиту	Зменшення абсорбції жирів	Зниження апетиту
Введення	Підшкірно 1 раз на тиждень	Підшкірно 1 раз на добу	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально
Початкова доза	0,25 мг/тиждень	0,6 мг/добу	3,75 мг/23 мг на добу	8 мг/90 мг на добу	120 мг 3 рази на добу	15 мг на добу
Лікувальна доза	2,4 мг/тиждень	3 мг/добу	7,5 мг/46 мг на добу (макс. 15 мг/92 мг на добу)	16 мг/180 мг 2 рази на добу	120 мг 3 рази на добу	37,5 мг на добу
Потенційні побічні ефекти	Нудота/ Бльовота; Діарея; Закреп; Головний біль; Втома	Нудота/ Бльовота; Діарея; Закреп; Головний біль; Втома	Занепокоєння; Безсоння; Головний біль; Сухість у роті; Нечіткість зору; Тахікардія/АГ; Парестезія; Дисгевзія; Сплутаність свідомості/ Зміна настрою	Тошнота/Бльовота; Діарея; Закреп; Головний біль; Втома; Безсоння; Сухість у роті; Нечіткість зору; Збудження/ Зміни настрою	Вздуття живота; Позиви на кал; Жирний стул; Зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів	Занепокоєння; Безсоння; Головний біль; Сухість у роті; Тахікардія/ Підвищення АТ
Зауваження та проти- показання	Медулярна тиреоїдна карцинома/ множинна ендокринна неоплазія 2-го типу; Тахікардія; Панкреатит/ Захворювання жовчного міхура; Діабетична ретинопатія	Медулярна тиреоїдна карцинома/ множинна ендокринна неоплазія 2-го типу; Тахікардія; Панкреатит/ Захворювання жовчного міхура	Глаукома; Гіпертіреозидизм; Уролітіаз; Метаболічний ацидоз	Ризик судом; Неконтрольована АГ; Хронічне зловживання опіатами	Трансплантація органів; Уролітіаз (оксалати); Холестаза	Захворювання коронарних судин; Неконтрольована гіпертензія/ Гіпертіреозидизм; Збуджений стан
Доступність/ Ціна	\$\$\$	\$\$\$	\$\$	\$\$	\$\$\$	\$\$

Рис. 10. Препарати для зниження маси тіла

Примітки: арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; АТ — артеріальний тиск; ER — подовжене вивільнення.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВАКЦИНАЦІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Рекомендації CDC щодо вакцинації для хворих на цукровий діабет		СТАНДАРТИ CDC ЩОДО ВАКЦИНАЦІЇ	
<b>Вакцина</b>	<b>Рекомендація</b>	<b>Доступність</b>	Оцінка статусу імунізації всіх осіб при кожному контакті. Запровадження протоколів, які сприяють імунізації.
Вакцинація в залежності від віку	Вакцинація повина проводитися згідно рекомендацій CDC/ACIP	<b>Рекомендації</b>	Настійно рекомендуйте вакцини пацієнтам, враховуючи фактори ризику. Відповідайте на запитання пацієнтів, пояснюйте переваги вакцинації та висвітлюйте позитивний досвід вакцинації.
COVID-19	Згідно рекомендацій CDC вакцинами, схваленими FDA	<b>Вакцинація/направлення на вакцинацію</b>	Вводьте вакцини, які у вас є; Скеровуйте пацієнта до закладів, які можуть надати вакцини, яких у вас немає; Знайдіть місцеві ресурси, куди можна направити пацієнтів на вакцинацію.
Грип	Кожен рік	<b>Документація</b>	Документуйте дані щодо вакцин в електронній медичній карті (EHR). <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/iaindex.html">https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/iaindex.html</a> <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/index.html">https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/index.html</a>
Гепатит В	Всім дорослим <59 років; З урахуванням ризиків та імунної відповіді у осіб ≥60 років		
Пневмококова кон'югована вакцина	Дорослі з ЦД ≥19 років; 1 доза PCV15, потім PPSV23 через ≥1 рік (≥8 тижнів для імунокомпроментованих дорослих) АБО 1 доза PCV20		
Рекомбінантна вакцина від герпесу	Всім дорослим ≥50 років		
Тетанус, дифтерія, коклюш	Кожні 10 років після завершення схеми вакцинації в дитинстві		

Рис. 11. Рекомендації щодо вакцинації для хворих на цукровий діабет

**Примітки:** ACIP — Консультативний комітет CDC з імунізації; CDC — Центр контролю та профілактики захворювань США; ЦД — цукровий діабет, PCV — пневмококова кон'югована вакцина; PPSV23 — пневмококова полісахаридна вакцина.

- Оцінка статусу імунізації всіх осіб із ЦД при кожному контакті. Для цього потрібно бути в курсі останніх рекомендацій щодо вакцин, запроваджувати протоколи, які сприяють перегляду імунізаційного статусу пацієнта, і надсилати нагадування про щеплення [182].
- Наполегливо рекомендуйте вакцини пацієнтам, які не повністю вакциновані. Рекомендації лікарів є сильним прогностичним фактором сприйняття вакцини пацієнтами [183]. Відповідайте на запитання пацієнтів, пояснюйте переваги вакцинації та висвітлюйте позитивний досвід вакцинації.
- Вводьте вакцини, які у вас є, а для введення тих вакцин, яких у вас немає, скеровуйте свого пацієнта до закладів, які можуть надати ці вакцини. Дізнайтесь про місцеві ресурси, куди ви можете направити своїх пацієнтів на вакцинацію.
- Документуйте вакцини, введені у вашому офісі або іншими постачальниками вакцин,

в електронній медичній карті (EHR). Переконайтесь, що EHR взаємодіє з інформаційною системою імунізації вашого штату двостороннім способом, щоб консолідувати записи про вакцинацію. Документація забезпечить пацієнтам отримання необхідних щеплень і запобігатиме непотрібним щепленням.

Якщо включити ці кроки в звичайні відвідування клініки, вони будуть ефективними для збільшення кількості щеплень і забезпечення захисту пацієнтів із ЦД. Наявність належним чином підготовленого персоналу та культури довіри до вакцин у всій клінічній практиці є важливими для забезпечення того, щоб усі члени команди охорони здоров'я були залучені до зусиль щодо покращення вакцинації пацієнтів. Інші заходи, рекомендовані для підвищення рівня вакцинації, включають полегшення вакцинації, спільне введення сумісних вакцин в клінічних умовах [184].

### Список скорочень

АГ	артеріальна гіпертензія;
АССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання;
АТ	артеріальний тиск;
арГПП-1	агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1;
БРА	блокатори рецепторів ангіотензину II;
ГПН	рівень глюкози в плазмі натщесерце;
ГК	глюкоза крові;
ГПП	глюкоза через 2 години після прийому їжі;
ДКА	діабетичний кетоацидоз;
ДХН	діабетична хвороба нирок;
ЗСН	застійна серцева недостатність;
іАПФ	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту;
іДПП-4	інгібітор дипептидилпептидази-4;
іНЗКТГ-2	інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;
ІМ	інфаркт міокарда;
ІМТ	індекс маси тіла;
ІХС	ішемічна хвороба серця;
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності;
ЛШ	лівий шлуночок;
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит;
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки;
ОАС	обструктивне апное сну;
ПТГ	порушення толерантності до глюкози;
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;
СН	серцева недостатність;
СНЗВ	серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду;
СПКЯ	полікістоз яєчників;
ССЗ	серцево-судинні захворювання;
ТГ	тригліцериди;
ТЗД	тіазолідиндіони;
ТІА	транзиторна ішемічна атака;
ХЗОО	хронічні захворювання, обумовлені ожирінням;
ХС-ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності;
ХС-ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності;
ХСН	застійна серцева недостатність;
ХХН	хронічна хвороба нирок;
ЦД	цукровий діабет;
ЦД 2-го типу	цукровий діабет 2-го типу;
ШКТ	шлунково-кишковий тракт;
ААСЕ	Американська асоціація клінічної ендокринології;
АВІ	кісточно-плечовий індекс;
АСЕ	Американський коледж ендокринології;
АСІР	Консультативний комітет CDC з імунізації;
АГІ	інгібітор альфа-глюкозидази;

## Список скорочень

<b>apo B</b>	аполіпопротеїн В;
<b>BRC-QR</b>	бромокриптин швидкого вивільнення;
<b>CDC</b>	Центр контролю та профілактики захворювань США;
<b>CGM</b>	постійний моніторинг рівня глюкози;
<b>COLSVL</b>	колесевелам;
<b>CoQ10</b>	коензим q10;
<b>CVOTs</b>	дослідження серцево-судинних результатів;
<b>DA</b>	агоніст дофаміну;
<b>DASH</b>	дієтичні підходи до зупинки гіпертонії;
<b>ER</b>	подовжене вивільнення;
<b>FDA</b>	Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США;
<b>GIP</b>	глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид;
<b>GMI</b>	індикатор управління глюкозою;
<b>IPE</b>	ікосапент етил;
<b>LADA</b>	латентний аутоімунний діабет у дорослих;
<b>MACE</b>	серйозна несприятлива серцево-судинна подія;
<b>MRA</b>	антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів;
<b>NPH</b>	нейтральний протамін Хагедорна;
<b>PRAML</b>	прамлінтід;
<b>TIR</b>	час в цільовому діапазоні.

## Література

- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(6):540e559. <https://doi.org/10.4158/ep.15.6.540>
- Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, et al. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract.* 2007;13(3):260e268. <https://doi.org/10.4158/ep.13.3.260>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19(2):327e336. <https://doi.org/10.4158/ep.19.2.a38267720403k242>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2015 executive summary. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1403e1414. <https://doi.org/10.4158/ep151063.Cs>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84e113. <https://doi.org/10.4158/ep151126.Cs>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2018 executive summary. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91e120. <https://doi.org/10.4158/cs-2017-0153>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2019 executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69e100. <https://doi.org/10.4158/cs-2018-0535>
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107e139. <https://doi.org/10.4158/cs-2019-0472>
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923e1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753e2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Handelsman Y, Anderson JE, Bakris GL, et al. DCRM Multispecialty Practice Recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. *J Diabetes Complications.* 2022;36(2), 108101. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108101>
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419e430. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60576-4)
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560e2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of inten-

- sive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545e2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
15. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):413e420. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006>
  16. Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMJ.* 2019;367:15887. <https://doi.org/10.1136/bmj.15887>
  17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2): 129e139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
  18. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin a1c to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):81e85. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
  19. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4): 614e626. <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>
  20. Grunberger G, Sherr J, Allende M, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2021;27(6):505e537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
  21. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275e2280. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
  22. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(9):2137e2154. <https://doi.org/10.1111/dom.14455>
  23. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):427e437. <https://doi.org/10.1111/dom.13088>
  24. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(22):2262e2272. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7444>
  25. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of real-time continuous glucose monitoring with glycemic control and acute metabolic events among patients with insulin-treated diabetes. *JAMA.* 2021;325(22):2273e2284. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6530>
  26. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):55e73. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>
  27. Mechanick JI, Hurlley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract.* 2017;23(3):372e378. <https://doi.org/10.4158/ep161688.Ps>
  28. Nadolsky K, Addison B, Agarwal M, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: addressing stigma and bias in the diagnosis and management of patients with obesity/adiposity-based chronic disease and assessing bias and stigmatization as determinants of disease severity. *Endocr Pract.* 2023;29:IN PRESS. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.03.272>
  29. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812e821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>
  30. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom.* 2015;84(3): 167e176. <https://doi.org/10.1159/000376585>
  31. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606e613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
  32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561e571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
  33. Bethel MA, Hyland KA, Chacra AR, et al. Updated risk factors should be used to predict development of diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(5): 859e863. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.02.012>
  34. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143e3421.
  35. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA.* 2001;285(16):2109e2113. <https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2109>
  36. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709e2716. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>
  37. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1070e1077. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf145>
  38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393e403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
  39. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care.* 2014;37(4):912e921. <https://doi.org/10.2337/dc13-1518>
  40. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes.* 2005;54(1):158e165. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.158>
  41. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20(4):537e544. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537>
  42. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(1):1e10. <https://doi.org/10.7326/m13-1725>
  43. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Erratum. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34:14-19. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2259-2260. <https://doi.org/10.2337/dc18-er10>
  44. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 1999;159(3):285e293. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.3.285>
  45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3e10. <https://doi.org/10.1056/nejm200101043440101>
  46. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2692e2696. <https://doi.org/10.2337/dc10-1548>
  47. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and

- the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-e167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
48. Dai X, Zhai L, Chen Q, et al. Two-year-supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomised control trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(5), e3143. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3143>
  49. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:2. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-11-2>
  50. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2960-e2984. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.003>
  51. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989e1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
  52. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403e1413. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
  53. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414e1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
  54. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399e1409. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7)
  55. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205e216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
  56. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(2):205e216. <https://doi.org/10.1002/oby.22347>
  57. Genco A, Bruni T, Doldi SB, et al. BioEnterics intragastric balloon: The Italian experience with 2,515 patients. *Obes Surg*. 2005;15(8):1161e1164. <https://doi.org/10.1381/0960892055002202>
  58. Ponce J, Woodman G, Swain J, et al. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):874e881. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.12.006>
  59. Marinos G, Eliades C, Raman Muthusamy V, Greenway F. Weight loss and improved quality of life with a nonsurgical endoscopic treatment for obesity: clinical results from a 3- and 6-month study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(5):929e934. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.03.005>
  60. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - Executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346e1359. <https://doi.org/10.4158/gl-2019-0406>
  61. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072e2077. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08905-5)
  62. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104e1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949>
  63. Flores-Le Roux JA, Comin J, Pedro-Botet J, et al. Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:39. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-39>
  64. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165(6):918e925. e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.005>
  65. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140e2144. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09089-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09089-x)
  66. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36e49. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30388-2)
  67. de Ritter R, Sep SJS, van der Kallen CJH, et al. Adverse differences in cardiometabolic risk factor levels between individuals with pre-diabetes and normal glucose metabolism are more pronounced in women than in men: the Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1), e000787. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000787>
  68. Hashemi Madani N, Ismail-Beigi F, Poustchi H, et al. Impaired fasting glucose and major adverse cardiovascular events by hypertension and dyslipidemia status: the Golestan cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01390-8>
  69. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733e749. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y>
  70. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0591-5>
  71. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01015-6>
  72. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1e87. <https://doi.org/10.4158/ep171764.Appgl>
  73. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(10):1196e1224. <https://doi.org/10.4158/cs-2020-0490>
  74. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):898e905. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0392>
  75. Sathiyakumar V, Park J, Quispe R, et al. Impact of novel low-density lipoprotein-cholesterol assessment on the utility of secondary non-high-density lipoprotein-c and apolipoprotein b targets in selected worldwide dyslipidemia guidelines. *Circulation*. 2018;138(3):244e254. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032463>
  76. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes



- of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol.* 2003;91(10):1173e1177. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00262-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00262-5)
77. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1439e1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>
  78. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(12):1255e1268. <https://doi.org/10.1177/2047487319871733>
  79. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12): 1287e1295. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780>
  80. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* May 2011;4(3):337e345. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.110.959247>
  81. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118(22):2243e2251, 4p following 2251. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.814251>
  82. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016;388(10057):2239e2253. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31009-1)
  83. Lee JH, Han D, Hartaigh B O, et al. Warranty period of zero coronary artery calcium score for predicting all-cause mortality according to cardiac risk burden in asymptomatic Korean adults. *Circ J.* 2016;80(11):2356e2361. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0731>
  84. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, et al. Age, gender, and race-based coronary artery calcium score percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol.* 2016;39(6):352e359. <https://doi.org/10.1002/clc.22539>
  85. Al Rifai M, McEvoy JW, Nasir K, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors associated with one-year all-cause mortality among those with coronary artery calcium scores 400. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):495e497. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.002>
  86. Lai R, Ju J, Lin Q, Xu H. Coronary artery calcification under statin therapy and its effect on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7, 600497. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.600497>
  87. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174,108723. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108723>
  88. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1512e1524. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.034>
  89. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481e1486. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>
  90. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556e2564. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>
  91. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735e742. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61965-6)
  92. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 PtB):2889e2934. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
  93. Correction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(24):2812. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.019>
  94. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38e81. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000073>
  95. Correction to: Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(5):e158. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000081>
  96. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19), e009835. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009835>
  97. Hlatky MA, Gonzalez PE, Manson JE, et al. Statin-associated muscle symptoms among new statin users randomly assigned to vitamin D or placebo. *JAMA Cardiol.* 2023;8(1):74e80. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4250>
  98. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923e1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
  99. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):493e498. <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
  100. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(2):267e272. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>
  101. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217(2):492e498. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020>
  102. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11e22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
  103. Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plauschinat CA, Barone JA. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens.* 2009;27(9):1908e1916. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3182832d4aee>
  104. Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on the coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension.* 2018;71(6):1039e1046. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11063>
  105. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703e713.
  106. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412e419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
  107. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878e884. <https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000094221.86888.Ae>
  108. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1), e004473. <https://doi.org/10.1161/jaha.112.004473>

109. Conlin PR. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) clinical trial: implications for lifestyle modifications in the treatment of hypertensive patients. *Cardiol Rev.* 1999;7(5):284e288. <https://doi.org/10.1097/00045415-199909000-00013>
110. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLeY randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1305e1313. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146803>
111. Saglimbene V, Palmer SC, Ruospo M, et al. The Long-term Impact of Renin-Angiotensin System (RAS) Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO): a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(12):2890e2899. <https://doi.org/10.1681/asn.2018040443>
112. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892e1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
113. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385(9982):2047e2056. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62459-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62459-4)
114. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547e1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
115. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165(8):936e946. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.936>
116. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev.* 2001;2(4):275e280. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00044.x>
117. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension.* 2001;37(2):250e254. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.250>
118. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):e53e90. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000084>
119. Williams TA, Reincke M. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19eR29. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0990>
120. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219e2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
121. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474e484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
122. Corrigendum to: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1989. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab886>
123. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252e2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
124. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Kerendia (finerenone) prescribing information. Accessed December 1, 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf)
125. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6), e004007. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004007>
126. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262e275.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007>
127. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26e37. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.015>
128. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160,105052. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105052>
129. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4), e011295. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011295>
130. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653e662. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00203-5)
131. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644e657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
132. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117e2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
133. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148e158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
134. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317e1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
135. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067e2076. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62225-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62225-x)
136. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Actos (pioglitazone hydrochloride) prescribing information. Accessed January 31, 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf)
137. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation.* 2017;135(20):1882e1893. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024863>
138. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290(4):486e494. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.486>
139. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877e886. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30309-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30309-1)
140. Ren Z, Fu X. Stroke risk factors in United States: an analysis of the 2013-2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Gen Med.* 2021;14: 6135e6147. <https://doi.org/10.2147/ijgm.S327075>
141. Grewal S, Zaman N, Borgatta L, Nudy M, Foy AJ, Peterson B. Usefulness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists

- to reduce adverse cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2021;154:48e53. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.05.043>
142. Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(7):2117e2122. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09813-4>
  143. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1117e1145. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
  144. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388e393. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013977>
  145. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):526e535. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0079>
  146. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE trial and meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(5):1545e1556. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031623>
  147. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.* 2021;11(1), 15364. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4>
  148. Schroeder EB, Powers JD, O'Connor PJ, et al. Prevalence of chronic kidney disease among individuals with diabetes in the SUPREME-DM Project, 2005-2011. *J Diabetes Complications.* 2015;29(5):637e643. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.04.007>
  149. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413e1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
  150. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021;143(4):310e321. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051685>
  151. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):743e754. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00242-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00242-4)
  152. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117e127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
  153. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;138(25):2908e2918. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036418>
  154. Mann JFE, Fonseca VA, Poulter NR, et al. Safety of liraglutide in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(4):465e473. <https://doi.org/10.2215/cjn.11881019>
  155. Abdul-Ghani M, Puckett C, Adams J, et al. Durability of triple combination therapy versus stepwise addition therapy in patients with new-onset T2DM: 3-year follow-up of EDICT. *Diabetes Care.* 2021;44(2):433e439. <https://doi.org/10.2337/dc20-0978>
  156. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519e1529. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32131-2)
  157. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):28e34. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70006-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70006-8)
  158. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2021;74(3):508e517. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02889-6>
  159. Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):107e115. <https://doi.org/10.1111/dom.13871>
  160. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1364e1369. <https://doi.org/10.2337/dc06-1357>
  161. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3080e3086. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3080>
  162. Zisman A, Morales F, Stewart J, Stuhr A, Vlainic A, Zhou R. BeAM value: an indicator of the need to initiate and intensify prandial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1), e000171. <https://doi.org/10.1136/bmj-drc-2015-000171>
  163. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1020e1027. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01459.x>
  164. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two singledose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1178e1185. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00967.x>
  165. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (Lan-Scape). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1133e1141. <https://doi.org/10.1111/dom.12528>
  166. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2017;34(2):100e106. <https://doi.org/10.1136/emermed-2015-205637>
  167. Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, et al. Development of a highly stable, nonaqueous glucagon formulation for delivery via infusion pump systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):24e33. <https://doi.org/10.1177/1932296814565131>
  168. Heövelmann U, Bysted BV, Mouritzen U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care.* 2018;41(3):531e537. <https://doi.org/10.2337/dc17-1402>
  169. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1), e002137. <https://doi.org/10.1136/bmj-drc-2021-002137>
  170. Pontiroli AE. Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):38e43. <https://doi.org/10.1177/1932296814557518>
  171. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults

- with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264e270. <https://doi.org/10.2337/dc15-1498>
172. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555e562. <https://doi.org/10.2337/dc15-1606>
173. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Baqsimi (glucagon) nasal powder prescribing information. Accessed November 28, 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugatfda\\_docs/label/2019/210134s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugatfda_docs/label/2019/210134s000lbl.pdf)
174. Casanova L, Gobin N, Villani P, Verger P. Bias in the measure of the effectiveness of seasonal influenza vaccination among diabetics. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(6):398e406. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.05.005>
175. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95e108. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.95>
176. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):526e532. <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>
177. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1853e1866. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1446719>
178. Lu PJ, Hung MC, Srivastav A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations -United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021;70(3):1e26. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7003a1>
179. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. Accessed November 10, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>
180. Hurley LP, Bridges CB, Harpaz R, et al. U.S. physicians' perspective of adult vaccine delivery. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):161. <https://doi.org/10.7326/m13-2332>
181. Centers for Disease Control and Prevention. Standards for adult immunization practice. Accessed November 10, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/for-practice/standards/index.html>
182. Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD003941. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003941.pub3>
183. Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *Am J Med*. 2008;121(7 Suppl 2):S28eS35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.005>
184. Nowalk MP, Moehling KK, Zhang S, Raviotta JM, Zimmerman RK, Lin CJ. Using the 4 Pillars to increase vaccination among high-risk adults: who benefits? *Am J Manag Care*. 2017;23(11):651e655. S.L. Samson, P. Vellanki, L. Blonde et al. *Endocrine Practice* 29 (2023) 305e340340.

## American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm–2023 Update

Susan L. Samson, Priyathama Vellanki, Lawrence Blonde, Elena A. Christofides, Rodolfo J. Galindo, Irl B. Hirsch, Scott D. Isaacs, Kenneth E. Izuora, Cecilia C. Low Wang, Christine L. Twining, Guillermo E. Umpierrez, Willy Marcos Valencia.

### Abstract

This consensus statement provides (1) visual guidance in concise graphic algorithms to assist with clinical decision-making of health care professionals in the management of persons with type 2 diabetes mellitus to improve patient care and (2) a summary of details to support the visual guidance found in each algorithm.

**Methods:** The American Association of Clinical Endocrinology (AACE) selected a task force of medical experts who updated the 2020 AACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm based on the 2022 AACE Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan and consensus of task force authors.

**Results:** This algorithm for management of persons with type 2 diabetes includes 11 distinct sections: (1) Principles for the Management of Type 2 Diabetes; (2) Complications-Centric Model for the Care of Persons with Overweight/Obesity; (3) Prediabetes Algorithm; (4) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction Algorithm: Dyslipidemia; (5) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction Algorithm: Hypertension; (6) Complications-Centric Algorithm for Glycemic Control; (7) Glucose-Centric Algorithm for Glycemic Control; (8) Algorithm for Adding/Intensifying Insulin; (9) Profiles of Antihyperglycemic Medications; (10) Profiles of Weight-Loss Medications (new); and (11) Vaccine Recommendations for Persons with Diabetes Mellitus (new), which summarizes recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

**Conclusions:** Aligning with the 2022 AACE diabetes guideline update, this 2023 diabetes algorithm update emphasizes lifestyle modification and treatment of overweight/obesity as key pillars in the management of prediabetes and diabetes mellitus and highlights the importance of appropriate management of atherosclerotic risk factors of dyslipidemia and hypertension. One notable new theme is an emphasis on a complication-centric approach, beyond glucose levels, to frame decisions regarding first-line pharmacologic choices for the treatment of persons with diabetes. The algorithm also includes access/cost of medications as factors related to health equity to consider in clinical decision-making.

**Key words:** diabetes algorithm, diabetes management; diabetes mellitus; diabetes treatment; type 2 diabetes

## Реалізація протоколів прискореного післяопераційного відновлення у хворих із метаболічним синдромом в абдомінальній хірургії (огляд літератури)

Тодуров І. М., Плегуца О. І., Перехрестенко О. В., Косюхно С. В., Калашніков О. О., Троц А. В., Кирик В. О., Гриневич А. А.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-6-01>

### Резюме

Прагнення до стандартизації методів периопераційного ведення хворих спонукали до створення відповідних алгоритмів. Стрімкий розвиток сучасної хірургії, впровадження малоінвазивних оперативних методик, удосконалення анестезіологічної служби, а також розстановка акцентів на поглиблення в патофізіологічні процеси того чи іншого захворювання значно сприяли досягненню максимальної результативності лікування та безпеки пацієнтів. Так розпочалась ера впровадження в практику протоколів прискореного післяопераційного відновлення хворих (ERAS). Водночас, така тактика, в певних випадках, не враховує індивідуальних супутніх станів у хворих, що можуть ускладнити перебіг периопераційного періоду та поставити під загрозу життя та здоров'я пацієнта. Метаболічний синдром є саме таким станом, неврахування якого є легковажним з боку лікаря, оскільки зі значно більшими ризиками може провокувати розвиток серцево-судинних, респіраторних, інфекційних та інших ускладнень, що погіршує прогнози лікування, а також збільшує економічні витрати на лікування таких пацієнтів. Парадоксальність полягає у тому, що незважаючи на його значну поширеність у світовій популяції, існує відносно небагато наукових праць, де досліджується вплив метаболічного синдрому на перебіг периопераційного періоду в контексті ERAS. Враховуючи частоту поширення даного стану серед популяції та наявність прихованих форм метаболічних порушень, метаболічний синдром, однозначно, заслуговує додаткової уваги з боку лікаря та, можливо, потребує проведення додаткових досліджень щодо розробки та впровадження нових стратегій протоколів пришвидшеного післяопераційного відновлення з урахуванням даної патології у довгостроковій перспективі.

У цій статті представлено основні компоненти протоколів ERAS в колоректальній та абдомінальній хірургії з акцентом на особливості їх реалізації у пацієнтів з метаболічним синдромом. Зокрема, надаються певні деталі як хірургічного, так і анестезіологічного шляхів ERAS в аспекті передопераційного, післяопераційного та післяопераційного догляду.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, протоколи прискореного післяопераційного відновлення, ERAS, раннє післяопераційне відновлення.

Тодуров І. М., проф., д. м. н.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0001-6170-6056>

Плегуца О. І., к. м. н.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0002-5695-6111>

Перехрестенко О. В., д. м. н.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0002-8240-7095>

Косюхно С. В.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0002-2950-9279>

## Метаболічний синдром: визначення поняття, актуальність проблеми та епідеміологія

Вперше ВООЗ запропонувала визначення метаболічного синдрому та встановила критерії його діагностики в 1998 році. Обов'язковим пунктом при цьому була наявність у людини порушення толерантності до вуглеводів чи цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

В 2009 році Міжнародною федерацією діабету (IDF) була запропонована корекція критеріїв встановлення діагнозу «метаболічний синдром», що об'єднало усі попередні визначення з урахуванням основних тригерів патогенезу, таких як: вісцеральне ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та інсулінорезистентність. Критеріями IDF є обов'язкова наявність вісцерального (центрального) ожиріння та двох із чотирьох наступних факторів: збільшений обсяг талії  $\geq 94$  см (чоловіки) та  $\geq 80$  см (жінки) (з урахуванням статі та етнічних особливостей), стійке підвищення систолічного артеріального тиску  $\geq 130$  мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску  $\geq 85$  мм рт. ст. або постійний прийом антигіпертензивних препаратів, підвищення рівня тригліцеридів у крові  $\geq 1,7$  ммоль/л або тривале лікування препаратами статинів та зниження рівня ХС-ЛПВЩ  $< 1,05$  ммоль/л (чоловіки);  $< 1,25$  ммоль/л (жінки), гіперглікемія  $\geq 6,1$  ммоль/л або встановлений діагноз ЦД 2-го типу [1].

Згідно цих критеріїв в IDF підсумували наявність метаболічного синдрому у майже четверті відсотків світової популяції [2].

Що стосується української популяції, відсотковий показник дорослих осіб (старше 20 років) із надмірною масою тіла становить 53,5 % [3].

Цікавим є той факт, що ожиріння, хоча і залишається важливим фактором ризику розвитку метаболічного синдрому, проте є зовсім не обов'язковим компонентом. Так за результатами когортного дослідження в межах програми SAPHIRE у 2012 році не було встановлено статистично достовірної різниці у частоті виникнення ЦД 2-го типу та інших складових метаболічного синдрому в пацієнтів із центральним ожирінням та без нього [4].

Таким чином ми можемо говорити про метаболічний синдром без ожиріння, або, так зване метаболічне ожиріння при нормальному індексі маси тіла (ІМТ) [5].

Інсує досить мало статистичних даних щодо поширення метаболічного синдрому у пацієнтів із нормальним індексом маси тіла (ІМТ) в загальній популяції. В окремих працях цей показник складає 17 % і більше (ІМТ до 25,0 кг/м<sup>2</sup>) [6].

На сьогоднішній день є дані лише одного великого метааналізу, що порівнює кардіометаболічні фактори ризику у пацієнтів з ожирінням при нормальному індексі маси тіла та у пацієнтів з нормальною масою тіла без ожиріння. Загальна кількість опрацьованих досліджень в ньому склала 25 праць та 177 792 учасника віком від 13 до 75 років. В результаті було виявлено вищу частоту гіперглікемії (50 %), ЦД 2-го типу (42 %), дисліпідемії (83 %) та артеріальної гіпертензії (40 %) в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла без ожиріння [7].

Звідси можемо зробити висновок, що відсутність у пацієнта ожиріння не виключає наявність метаболічного синдрому та пов'язаних із ним кардіоваскулярних та інших ускладнень.

Калашніков О. О., к. м. н.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0002-8224-8039>

Троц А. В.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0009-0004-8456-0538>

Кирик В. О.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0009-0007-8540-3608>

Гриневич А. А.

Державна наукова установа  
«Центр інноваційних медичних  
технологій НАН України», м. Київ, Україна  
<https://orcid.org/0000-0001-5307-7122>

Актуальність проблеми полягає в тому, що тяжкість загального стану хірургічних хворих з супутнім метаболічним синдромом є значно вищою в порівнянні з тими, хто його не мають, а враховуючи поширеність цього стану серед популяції повинен обов'язково враховуватися лікарями-хірургами, інтенсivistами та лікарями інших спеціальностей під час ведення таких пацієнтів в контексті мультидисциплінарного підходу.

#### *Патофізіологічні механізми метаболічного синдрому та їх вплив на розвиток ускладнень*

В основі патофізіологічних механізмів метаболічного синдрому лежить порушення регуляції прозапальних та протизапальних адипоцитокінів. Так за рахунок підвищення рівня вільних жирних кислот, розвитку оксидативного стресу та посилення вивільнення адипоцитами прозапальних цитокінів, таких як: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), інгібітор активатора плазміногену (PAI-1) та ангіотензиноген, а також за рахунок зниження концентрації так званих «захисних» адипоцитокінів: адипонектину та лептину відбувається запуск імунного каскаду в організмі [7].

Запальний процес в капілярно-альвеолярному просторі спричиняє порушення бар'єрної функції ендотелію судин, в результаті чого відбувається надходження імунних клітин в альвеолярний простір, вивільнення запальних медіаторів та, в результаті цього, пошкодження тканин і накопичення ексудативної рідини параальвеолярно. Цей процес асоційований із підвищеним ризиком розвитку гіповентиляції та гострого респіраторного дистресс синдрому (ГРДС). В свою чергу порушення проліферативних процесів, збільшення продукції вазоконстрикторів (таких як ендотелін-1) та гіпопродукція вазодилітаторів (таких як оксид азоту (NO)) в комбінації з потовщенням комплексу інтима-медіа судини шляхом гіперпроліферації фібробластів та гладком'язових клітин створюють передумови для розвитку хронічної легеневої гіпертензії [9].

Враховуючи актуальність світової пандемії коронавірусу було проведено міжнародне багаточентрове проспективне когортне до-

слідження, яке включало 29 040 дорослих, госпіталізованих з COVID-19. Було встановлено чіткий взаємозв'язок між наявністю метаболічного синдрому у таких пацієнтів та підвищенням ризику розвитку ГРДС та рівня смертності незалежно від віку, статі, раси, етнічного походження і наявності інших супутніх захворювань [10].

Метаболічний синдром вдвічі підвищує ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних причин [11].

Гіперглікемія та резистентність до інсуліну викликає позитивний зворотний зв'язок у системі ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), активує запальний каскад, який потенціює розвиток атеросклерозу і спричиняє дисрегуляцію ліпідів, що разом сприяє розвитку серцево-судинних захворювань, особливо ішемічної хвороби серця (ІХС) і серцевої недостатності (СН) [12].

Метаболічний синдром відіграє значну роль у формуванні хронічної хвороби нирок (ХХН). В основі цього процесу лежить ремоделювання мікросудинного русла на фоні гіперглікемії, дисліпідемії, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії. Залучення до патофізіологічного процесу адипоцитокінів та складного каскаду запальних процесів призводить до розвитку оксидативного стресу, мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції, підвищення проникності стінки капілярів гломерул та, як наслідок, мікроальбумінурії з розвитком тубулярного фіброзу та склерозу. Хронічний запальний процес, в свою чергу, замикає «порочне коло» та індукує процес пошкодження нирок шляхом посилення мітохондріальної дисфункції [13].

Також метаболічний синдром асоційований з гіперурикемією та розвитком подагри, що в свою чергу провокують розвиток та є предикторами тяжкості перебігу кардіометаболічних та ниркових ускладнень [14].

Встановлено статистично достовірний взаємозв'язок між ризиком розвитку колоректального раку та наявністю у хворого метаболічного синдрому [15]. Такі ж статистичні дані існують щодо ризику розвитку екологічних захворювань інших органів і систем, асоційованих із метаболічним синдромом.

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки також тісно пов'язана з метаболічним синдромом і може призводити до розвитку стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки [16].

В ретроспективному когортному дослідженні Shariq та співавт. порівнювалися дані 7603 пацієнтів з супутнім метаболічним синдромом, яким було виконано оперативне втручання з приводу коло ректального раку та пацієнтів без метаболічного синдрому. В результаті під час спостереження протягом 30 днів встановлено, що у таких пацієнтів більша загальна частота післяопераційних ускладнень: серцево-судинних, ниркових, дихальних, інфекційних, а також ускладнень з боку післяопераційних ран, які потребували додаткових операцій та збільшували тривалість госпіталізації хворих [17].

Таким чином, наявність супутнього метаболічного синдрому у пацієнта часто стає викликом для лікаря і в діагностичному аспекті і в контексті лікування.

#### *Актуальність імплементації протоколів прискореного післяопераційного відновлення у хворих*

Широкий системний вплив на організм та розвиток тяжких ускладнень серед таких хворих стали потужним стимулом для пошуку та стандартизації нових методів лікування основної патології у пацієнтів із супутнім метаболічним синдромом, в тому числі і оперативного лікування.

Важливу роль в сучасних поглядах хірургічного лікування відіграє імплементація протоколів прискореного післяопераційного відновлення (ERAS) хворих. Створення ERAS стало логічним наслідком еволюції концепції *fast-track surgery* запропонованої Kehlet та співавт. в 90-х роках минулого століття для колоректальної хірургії [18].

Інтенсивне проведення наукових досліджень з підтвердженням ефективності (в тому числі і економічної) та безпеки вказаного підходу зумовили досить швидко імплементацію ERAS у практично всі області хірургії [19].

Згідно з визначенням ERAS (від англ. *Enhanced recovery after surgery*) — це система мультимодального інтегрованого ве-

дення пацієнтів, завданням якої є зниження периопераційного стресу, пришвидшення фізичної та психологічної реабілітації, зменшення фінансових витрат національних систем охорони здоров'я, передусім, за рахунок скорочення тривалості госпіталізації хворих [20].

Протоколи ERAS складаються з окремих елементів (принципів, засобів та методик мультидисциплінарної роботи з хворими в передопераційному, інтра- та післяопераційному періоді), які за рахунок синергетичної взаємодії забезпечують виконання окреслених вище завдань. І хоча прийнято вважати, що основа системи ERAS реалізується за принципом «все або нічого», при якій її належне функціонування можливе лише за умови впровадження в практику всіх без винятку елементів, варто зазначити, що нині виключення певних елементів з тих чи інших причин не завжди порушує концепції прискореного післяопераційного відновлення. У відкритій абдомінальній хірургії відсутній елемент мініінвазивності, що є важливою складовою ERAS протоколів, однак це не означає, що при неможливості його дотримання з певних причин буде втрачена вся суть методики. Відсутність одного елементу частково чи повністю може бути компенсовано іншими. Так, при виконанні оперативних втручань з приводу відновлення вентральних кил передньої черевної стінки чи абдомінопластики з приводу масивної втрати маси тіла після баріатричних втручань про мініінвазивність операції мова не йде. Однак, ряд досліджень показує результати позитивного впливу імплементації ERAS у таких пацієнтів на зменшення больового синдрому в післяопераційному періоді та зниження післяопераційного метаболічного стресу організму і пов'язаного з ним рівня ускладнень [21]. У метааналізі 2021 року, в який було залучено 840 пацієнтів, тривалість госпіталізації статистично достовірно була меншою у групі ERAS в порівнянні з контрольною групою [22]. Такі дані дають нам підстави стверджувати про можливість та актуальність впровадження протоколів прискореного післяопераційного відновлення у всіх напрямках хірургічної практики.



## Передопераційний період

### *Інформаційно-освітня та консультативна робота з хворим*

Коли ми говоримо про планові оперативні втручання, то в комплексному підході системи ERAS передопераційна підготовка хворого до оперативного втручання заключається не лише в корекції фізичних параметрів пацієнта, а і його психічного статусу шляхом проведення консультативно-інформаційної роботи з хворим. Такі заходи сприяють чіткому розумінню хворим плану його лікування та очікуваний перебіг подій під час його перебування в стаціонарі та під час лікування на амбулаторному етапі, включаючи також роз'яснення щодо можливих ускладнень та їх менеджменту [23].

Ранній початок інформаційно-освітньої підтримки потенційних кандидатів на хірургічне лікування пояснюється з одного боку широким спектром питань, які потребують сумісного розгляду із пацієнтом, з іншого — психологічними особливостями хворих з метаболічним синдромом. Схильність таких пацієнтів до когнітивних порушень, зниження концентрації, пам'яті та тривога на етапі очікування хірургічного втручання призводять до того, що за результатами разової консультації хворі сприймають та засвоюють лише близько 10 % наданої лікарем інформації [24].

Тому з огляду на вищезазначене логічною виглядає система серійних консультацій з повторним розглядом важливих питань у випадку необхідності.

У передопераційному періоді хворий має отримати вичерпну інформацію про конкретну операцію, яка йому запланована. Також лікар повинен повідомити хворого про альтернативи, за їх наявності, та інформувати хворого про наслідки відмови від оперативного втручання. Варто акцентувати увагу на високому рівні безпеки сучасної хірургії та використанні новітнього хірургічного обладнання, особливостях анестезіологічного забезпечення, відсутності, як правило, потреби у тривалій госпіталізації, можливості дистанційного вирішення переважної більшості амбулаторних питань в режимі 24/7 за спеціально виділеним контактним номером телефону та правилах поведінки вдома.

Необхідно пояснити пацієнту очікуваний позитивний ефект хірургічного втручання, не оминаючи при цьому і питань можливих ускладнень та небажаних наслідків операції. Для детального обговорення повинні бути висунуті питання щодо особливостей харчування пацієнта на доопераційному етапі, очікуваний час початку прийому їжі в перші дні після операції, особливості і орієнтовна тривалість обмежень по дієті на амбулаторному етапі, а також модифікація способу життя в залежності від виду втручання. Важливо пояснити особливості післяопераційного моніторингу та медикаментозної підтримки, в тому числі на постгоспітальному етапі для профілактики можливих післяопераційних дефіцитних станів. Важливу роль на цьому етапі відіграє консультація лікаря-анестезіолога, який з врахуванням метаболічного статусу пацієнта та детально зібраного анамнезу, доповнить інформацію надану хірургом зі своєї професійної точки зору.

Таким чином, очікуваним результатом такої просвітницької роботи з пацієнтом буде зменшення рівня передопераційної тривоги хворого та, як наслідок, підвищення задоволеності результатами операції [25].

З іншого боку, через брак рандомізованих клінічних досліджень позитивний вплив вищезазначеної інформаційно-освітньої роботи з хворим не можна вважати доведеним, проте, нині можна констатувати, що в процесі такої взаємодії створюються передумови для оцінки та, за необхідності, корекції рівня комплаєнсу хворого. Адже багато елементів програми ERAS на етапі передопераційної підготовки, що спрямовані на покращення фізичного статусу, компенсацію супутніх захворювань та профілактику периопераційних ускладнень потребують конкретних дій від самого пацієнта. Прагнення до повного виконання лікарських рекомендацій, що виражається саме в діях, і є наочним свідченням готовності хворого працювати на досягнення запланованого результату.

### *Передопераційна оцінка та оптимізація факторів ризику*

Важливим аспектом передопераційної підготовки пацієнта є оцінка функціональних параметрів його організму шляхом деталь-

ного збору анамнезу життя, враховуючи перенесені в минулому оперативні втручання, наявності хронічних супутніх захворювань та стану їх компенсації, уточнення прийому пацієнтом медикаментів на постійній основі, наявність анемії чи інших мальнутритивних станів. Оцінюються ризики кардіоваскулярних ускладнень включаючи наявність у пацієнта хронічних захворювань нирок, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, аритмій, легеневої гіпертензії і т. д. [26]. Враховуються ризики післяопераційних легневих ускладнень у хворого, зокрема в цю категорію можна віднести осіб з бронхіальною астмою в анамнезі. Найпоширенішою та водночас найпростішою шкалою оцінки фізикального статусу хворого та передопераційних ризиків вважається шкала Американської асоціації анестезіологів (ASA).

#### *Програми передопераційної підготовки пацієнта*

Було встановлено, що низький рівень функціональних можливостей організму пацієнта асоційований із вищими ризиками післяопераційних ускладнень та збільшенням тривалості відновлення після оперативного втручання. Відповідно, оптимізація програм передопераційної підготовки, в тому числі, із залученням аеробних фізичних навантажень, а також відповідна до наявних параметрів корекція нутритивної та психологічної підтримки, в контексті мультимодальності, створюють сприятливі передумови для підвищення функціональних резервів хворого і допомагають скоротити тривалість стаціонарного лікування в післяопераційному періоді [27].

Період передопераційної підготовки хворого повинний бути варіабельним, як у виборі типу і сили фізичного навантаження, так і в плані тривалості програми (від 3 до 10 тижнів) в залежності від виду запланованого оперативного втручання [28].

#### *Передопераційний нутритивний статус пацієнта та корекція анемії*

Білково-енергетична недостатність та низький ступінь насичення організму іншими життєво необхідними мікроелементами на етапі до проведення оперативного втручання також є несприятливим фактором, що галь-

мує процеси раннього післяопераційного відновлення пацієнта шляхом підвищення частоти ранніх післяопераційних ускладнень та тривалості перебування хворого у лікувальному закладі [29].

В контексті обговорення метаболічного синдрому значну роль відіграє корекція рівня вітаміну Д, який безумовно відіграє одну з ключових ролей у його розвитку та розвитку ризиків безпосередньо пов'язаних із ним [30].

Існують шкали оцінки нутритивного статусу пацієнта, що допомагають визначити рівень мальнутриції у конкретного хворого, оптимізувати підходи до його підготовки до оперативного втручання, а також обрати оптимальний метод нутритивної підтримки в ранньому післяопераційному періоді. Такі шкали як, наприклад, Шкала суб'єктивної глобальної оцінки нутритивного статусу (PG-SGA) базуються більшою мірою на суб'єктивній оцінці самого хворого та враховують індекс маси тіла, втрату маси тіла, оцінку харчування, загальне самопочуття. В свою чергу шкали по типу Індексу нутритивного ризику (NRI) враховують також рівні альбуміну в сироватці крові, що дозволяє об'єктивізувати дослідження. Цінність таких шкал була особливо доведена в оцінці нутритивного статусу пацієнтів, яким планувалося проведення оперативних втручань з приводу колоректального раку [31].

Анемія у пацієнта потребує обов'язкової корекції, оскільки зниження рівня гемоглобіну нижче 100,0 г/л асоційовано з підвищеним рівнем периопераційних ускладнень, а також збільшенням післяопераційної смертності. У пацієнтів із супутнім метаболічним синдромом дефіцит заліза може виникати не лише як наслідок, а і провокувати його виникнення, що є, таким чином само замикаючим «порочним колом» при цій патології [32].

#### *Профілактика післяопераційної нудоти та блювання*

Виражена нудота та блювання в післяопераційному періоді може призводити до дегідратації організму, відстрочувати повернення до адекватного перорального харчування та потребує збільшення об'єму парентеральних

інфузій чи, навіть, назогастральної інтубації. Все це, в свою чергу, подовжує тривалість госпіталізації хворого і його перебування у відділенні інтенсивної терапії та, як наслідок, збільшує витрати на лікування.

Післяопераційні нудота та блювання виникають у хірургічних пацієнтів з частотою до 30 % та до 80 % у групах високого ризику в тій чи іншій мірі виразності проявів, що є досить вагомим показником.

Мультифакторність в причинах виникнення післяопераційної нудоти та блювання потребує мультимодального підходу до заходів профілактики та корекції цих проявів. До основних факторів відносяться широке використання інгаляційних анестетиків під час операцій. У випадках, коли можна застосовувати тотальну внутрішньовенну анестезію (ТВА) пропофолом, використання комбінації різних технік мультимодальної аналгезії частково або повністю нівелюють необхідність тривалого та необґрунтованого введення опіоїдів. Вид оперативного втручання, його тривалість, особливості основного захворювання, а також менш специфічні фактори як жіноча стать, виникнення післяопераційної нудоти чи блювання в анамнезі теж повинні враховуватися.

Основним моментом в сучасних рекомендаціях є використання мультимодальної профілактики з використанням декількох препаратів задля уникнення недостатнього ефекту. Це комбінація антагоністів рецептору нейрокініну-1 (апропітант), антагоністи серотонінових 5HT<sub>3</sub>-рецепторів (ондансетрон), комбінації дексаметазону з антагоністами дофаміну (дроперидол) [33].

В рандомізованому контрольованому дослідженні (DREAMS) було встановлено, що одноразове введення дексаметазону в дозі 8 мг статистично достовірно знижує ризик виникнення післяопераційної нудоти та блювання без підвищення ризиків виникнення побічних ефектів, пов'язаних з його прийомом [34].

Встановлено також позитивні ефекти при використанні на доопераційному етапі прегабаліну та габапентину, що також мають додатковий ефект в досягненні зниження тривожності та з метою седації пацієнта [35].

Окрім цього, в метааналізі, де було відібрано 2364 пацієнта, при використанні профілактичної аналгезії парацетамолом також відмічалось зменшення проявів післяопераційної нудоти та блювання, що корелювало із аналгезуючим ефектом [36].

В окремих працях описується позитивний ефект вуглеводного навантаження у пацієнтів без ЦД на частоту виникнення та ступінь вираженості проявів післяопераційної нудоти та блювання. Воно досягалося шляхом перорального прийому близько 40 г вуглеводного напою за 2 години до оперативного втручання [37].

#### *Премедикація*

Передопераційна тривожність у пацієнта підвищує ризики післяопераційних ускладнень та збільшує потребу в об'ємі аналгезії в периопераційному періоді [38].

Терапію анксиолітиками (бензодіазепіни) в периопераційному періоді по можливості повинно бути уникнуто (особливо у пацієнтів старшого віку), оскільки вона може спричинити когнітивні та психомоторні порушення, а також потенціювати надлишковий седативний ефект.

Альтернативним варіантом є використання препаратів мелатоніну в передопераційному періоді.

В метааналізі, що включає в себе 27 рандомізованих контрольованих досліджень та 2319 пацієнтів, було встановлено зменшення рівня передопераційної тривоги в порівнянні з плацебо [39].

Використання габапентину повинно бути обмежене мінімальним дозуванням одноразово, а також з урахуванням віку хворого та функціонального стану нирок.

#### *Антибіотикопрофілактика, механічна очистка кишки та підготовка ділянки оперативного доступу*

Інфекційні ускладнення післяопераційної рани є одним із найчастіших ускладнень в ранньому післяопераційному періоді в коло ректальній хірургії. Говорячи про пацієнтів із метаболічним синдромом можна констатувати, що ці ризики є вищими [OR = 1,46 (95 % CI, 1,32–1,60)] [40].

В колоректальній хірургії комбінація заходів у вигляді системної внутрішньовенної антибіотикопрофілактики за 60 хв до операції (зазвичай поєднання цефалоспоринів та метронідазолу), механічна очистка кишки (препаратами поліетиленгліколю та фосфату натрію) та прийому пероральних антибактеріальних препаратів за 18–24 год до втручання є більш пріоритетною в порівнянні з комбінацією лише системної внутрішньовенної антибіотикопрофілактики та механічної очистки кишки [RR 0,56 (0,43, 0,74)] та [RR 0,56 (0,40–0,76)] відповідно [41].

Рутинне гоління операційного поля не рекомендовано, оскільки це спричиняє мікротравматизацію шкіри та підвищує ризики контамінації та розвитку інфекційних ускладнень.

Обробку ділянки оперативного доступу краще проводити розчином хлоргексидину, що має нижчий показник частоти виникнення ускладнень післяопераційної рани, ніж повідон-йод [42].

#### *Передопераційне голодування та корекція водно-електролітного балансу*

На сьогоднішній день концепція відмови від тривалого голодування на етапі до оперативного втручання набула широкого застосування. Побоювання щодо розвитку аспіраційних ускладнень, на тлі підвищеної кислотопродукції і зміни кислотності шлункового вмісту, та смертності, пов'язаної з ними, в цьому випадку не є цілком обґрунтованими. В той же час, при тривалому обмеженні перорального прийому їжі та рідини значно підвищуються ризики розвитку інтра- та післяопераційної дегідратації, зниження перфузії нирок та лактатацидозу на фоні змін в процесах метаболізму, що потребують додаткової внутрішньовенної інфузії під час оперативного втручання.

Значний вплив на розвиток дегідратації та електролітного дисбалансу також чинить елемент механічної підготовки кишки. Рекомендований час відмови від перорального прийому води становить 2 години до початку загальної анестезії, а прийом твердої їжі слід обмежувати за 6–8 годин в залежності від її характеру [43].

Прийом вуглеводних напоїв у вигляді приблизно 45 г вуглеводного комплексу рекомендовано розпочати з вечора перед операцією та завершити до 2 години до початку проведення анестезії, що не збільшує ризиків аспіраційних ускладнень і допомагає підтримати нормоглікемію та знизити потребу в інсуліні в післяопераційному періоді [44].

Однак існуючі дослідження щодо вуглеводного навантаження у пацієнтів з метаболічним синдромом та ЦД є суперечливими, тому підходи у таких пацієнтів повинні бути індивідуалізовані до отримання достовірних результатів в ході подальшого вивчення проблеми [45].

### **Інтраопераційний період**

#### *Стандартизовані анестезіологічні протоколи*

Анестезіологічні підходи включають в себе використання короткодіючих інгаляційних (севофлуран, десфлуран) чи внутрішньовенних анестетиків (пропофол для індукції або тотальна внутрішньовенна аналгезія) із мінімізацією використання опіоїдів чи використання опіоїдів короткої дії (таких як фентаніл) за необхідності.

Важливим компонентом є використання моніторингу біспектрального індексу (BIS) для оцінки глибини анестезії у пацієнта, показник якого повинен становити від 40 до 60, що дозволяє запобігти передозування анестетиками, мінімізувати їх негативний вплив щодо розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій та пришвидшити відновлення в післяопераційному періоді [46].

Підтримка нормоволемії («нульового балансу») під контролем гемодинаміки під час оперативного втручання, уникаючи перевантаження організму рідиною та забезпечуючи при цьому достатню перфузію органів, є основою в концепції методу цільової інфузійної терапії, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком інтраопераційної втрати рідини шляхом перерозподілу, крововтрати чи при гіпопротеїнемії [47].

Активне механічне зігрівання пацієнта мінімум за 30 хв до індукції анестезії за допомогою спеціальних матраців з потоком теплого повітря статистично достовірно

знижує можливість виникнення проявів інтраопераційної гіпотермії та ускладнень, пов'язаних з нею [48].

#### *Хірургічний доступ (відкрита та мінінвазивна хірургія)*

На сьогоднішній день «золотим стандартом» та однією із ключових складових сучасних протоколів прискороеного післяопераційного відновлення в загальній та колоректальній хірургії є опанування та активне використання спеціалістами мінінвазивних і, безпосередньо, лапароскопічних технік операцій. В порівнянні з техніками відкритого доступу в колоректальній хірургії та хірургії шлунку, лапароскопія показує кращі результати в контексті ранніх та віддалених наслідків: зниження відсотка післяопераційних ускладнень та смертності, скорочення тривалості госпіталізації хворого, зменшення інтраопераційної крововтрати, мінімізації потреби в анальгетичних препаратах в післяопераційному періоді, більш раннього повернення до перорального харчування.

В метааналізі 2019 року, в якому проводилась оцінка на основі 24 рандомізованих контрольованих досліджень, порівнювалися групи пацієнтів, прооперованих з приводу колоректального раку із лапароскопічним доступом (4592 пацієнта) та відкритим доступом (3865 пацієнтів). В результаті було отримано дані щодо пріоритетності лапароскопічної методики над відкритою [49].

Щодо однопортової та роботичної хірургії, наразі не виявлено переваг над традиційною лапароскопією, хоча косметичний ефект таких втручань може бути дещо кращим. Водночас, вони мають такі ж усі перемаси тіла над відкритою хірургією [50, 51].

В окремих працях досліджувався вплив супутнього метаболічного синдрому у пацієнтів, яким виконувалася лапароскопічна колектомія, де в результаті не було статистично достовірно встановлено зростання загальної частоти ускладнень та смертності. Однак, через брак великих рандомізованих досліджень, де порівнюються мінінвазивний та відкритий оперативний доступ у таких хворих, це питання, можливо, потребує додаткового вивчення [52].

В той же час, перемаси тіла лапароскопії в баріатричній та метаболічній хірургії не підлягають сумніву, де позитивний ефект буде досягатися за рахунок самого виду оперативного доступу та корелювати з таким в інших сегментах загальної та колоректальної хірургії [53].

#### *Дренування черевної порожнини*

Аналіз метаданих в різних галузях абдомінальної хірургії в цілому дає підґрунтя не рекомендувати рутинне дренування черевної порожнини, а обирати індивідуальний підхід в кожному окремому випадку. Рутинне використання дренажів статистично достовірно підвищує ризики асоційованих з ним ускладнень і в той же час не покращує діагностику ранніх післяопераційних ускладнень, оскільки відсутність патологічних виділень по дренажу із черевної порожнини не може гарантовано виключити розвиток післяопераційного ускладнення [54].

Однак для певних оперативних втручань, наприклад в гепатобіліарній хірургії, доказовість такої тактики є слабкою, що пов'язано зі складністю операції та характерними особливостями ранніх післяопераційних ускладнень. В таких випадках може бути рекомендовано раннє видалення дренажів.

#### **Післяопераційний період**

##### *Назогастральна інтубація*

Назогастральна інтубація раніше рутинно використовувалася в практиці абдомінальної хірургії для профілактики післяопераційної нудоти та блювання, розтягнення шлунку та парезу кишки шляхом шлункової декомпресії. Однак, встановлення назогастрального зонду на постійній основі суттєво підвищує ризики виникнення післяопераційних ускладнень та може безпосередньо впливати на виникнення респіраторних ускладнень, чи навіть ставати причиною перфорації шлунку, про що повідомляється в окремих клінічних випадках [55].

Дотримання принципів раннього післяопераційного відновлення хворих щодо профілактики післяопераційної нудоти та блювання, а також щодо початку раннього

ентерального харчування, забезпечує ефективний менеджмент цих симптомів та дозволяє уникнути рутинної назогастральної інтубації.

Припустимою є орогастральна інтубація для декомпресії шлунку, що є особливо корисним з технічної точки зору при лапароскопії, однак зонд повинен бути видалений до завершення загальної анестезії.

### *Мультимодальна аналгезія*

Підходи до знеболення в післяопераційному періоді можуть досить сильно відрізнятися в залежності від виду втручання та оперативного доступу. Адекватна аналгезія передбачає передусім обмежувальну тактику у використанні опіоїдів, що досягається поєднанням знеболювальних засобів та їх шляхів введення для контролю механізму болю одразу на кількох ланках його виникнення. За рахунок цього досягається мультимодальність аналгезії. Це сприяє ранній мобілізації хворого, активації моторики кишки, зниженню рівня післяопераційних ускладнень та, як наслідок, скороченню тривалості госпіталізації. Ідея полягає в попередженні болю ще до його виникнення, тому мультимодальну аналгезію слід розпочинати вже в інтраопераційному періоді [56].

Парацетамол та нестероїдні протизапальні препарати є базовими в контексті менеджменту больового синдрому. В клінічних дослідженнях ефективність також мають дексаметазон, інфузії дексметомідину чи лідокаїну.

Техніка інфільтрації місць розрізу шкіри для постановки троакарів розчином бупівокаїну гідрохлориду, ропівокаїну або ж ліпосомального бупівокаїну, що має подовжену тривалість дії, є безпечною та ефективною в післяопераційному періоді [57].

При великих відкритих операціях, наприклад, в колоректальній хірургії, доказову ефективність має методика виконання торакальної епідуральної анестезії (ТЕА) з використанням малих доз локальних анестетиків, що окрім адекватного аналгезуючого ефекту, має на меті зниження виникнення стресових метаболічних реакцій [58].

Спинальна анестезія з використанням малих доз опіоїдів є високоефективною

для використання в мініінвазивній хірургії та дозволяє значно зменшити застосування цих же опіатів в післяопераційному періоді [59].

Нині в абомінальній хірургії зростає інтерес до регіонарного знеболення передньої черевної стінки на доопераційному чи інтраопераційному етапі шляхом введення анестетика на різних рівнях, в залежності від характеру оперативного втручання, в міжфасціальний простір над поперечним м'язом живота (TAP-блок) чи над заднім листком піхви прямих м'язів живота (RS-блок). Така маніпуляція може виконуватися під ультразвуковим чи лапароскопічним контролем, а сам анестетик вводиться болюсно або пролонговано через катетер. Такі міжфасціальні блоки дозволяють зменшити використання опіоїдів в післяопераційному періоді та прискорити відновлення пацієнта, а досягнений знеболювальний ефект при цьому, при правильному виконанні, є порівняним з наркотичними анальгетиками та достовірніше, ніж в групі плацебо [60].

### *Тромбопрофілактика*

Усім пацієнтам, які мають підвищені ризики тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок чи венозного тромбоемболізму, повинні проводитися певні заходи профілактики цих станів в післяопераційному періоді. В категорію підвищеного ризику відносять пацієнтів на III–IV стадіях онкологічного процесу, з виразковим колітом, гіперкоагулятивними станами, пацієнтів, які тривало приймають кортикостероїди, пацієнтів з ожирінням, тих, кому виконується протезування чи оперативне втручання в ортопедії з приводу переломів великих трубчастих кісток або інша «велика» операція.

На сьогодні, при великих хірургічних втручаннях в абдомінальній хірургії рекомендована комбінована тромбопрофілактика шляхом використання інтраопераційно (та післяопераційно протягом усього періоду госпіталізації хворого до моменту активної мобілізації) компресійного трикотажу на нижні кінцівки та/або апаратів переміжної компресії в поєднанні з фармакологічною профілактикою низькомолекулярними гепаринами (НМГ) один раз на добу протягом 28 днів [61].

### *Підтримка водно-електролітного балансу в післяопераційному періоді*

Основний принцип післяопераційної водно-електролітної підтримки полягає в продовженні забезпечення «нульового» балансу, досягнутого інтраопераційно та ранньому відновленні, пероральним прийомом рідини пацієнтом вже через 4 години після пробудження за умови відсутності виражених симптомів післяопераційної нудоти та блювання.

При цьому бажано максимально уникати внутрішньовенної інфузії рідини починаючи з першої післяопераційної доби. У разі необхідності, внутрішньовенна підтримка повинна бути забезпечена в середньому з розрахунку 25–30 мл/кг маси тіла з обмеженням натрію до 70–100 ммоль/добу та калію до 1 ммоль/добу, не враховуючи при цьому додаткових втрат рідини та електролітів шляхом блювання чи через стому, що потребують додаткового відновлення. Пріоритетним є використання збалансованих кристалоїдних розчинів з уникненням використання ізотонічного розчину натрію хлориду для підтримки балансу.

Олігурія (менше 0,5 мл/кг/год чи менше 500 мл/добу) не завжди є чітким показником гіповолемії, оскільки в перші 48 годин після операції може виникати як метаболічна відповідь на стрес шляхом ниркової вазоконстрикції [62].

Додаткова внутрішньовенна інфузія не покращує ниркову функцію та не уберігає від гострого пошкодження нирок, тому, при відсутності ознак гіповолемії (тахікардія, гіпотензія, пітливість, затьмарення свідомості та ін.), не повинна застосовуватися в рутинній практиці [63].

Гіпотензія, спровокована епідуральною анестезією, повинна, в першу чергу, бути компенсована введенням вазопресорів, а не додатковим рідинним навантаженням.

### *Трансуретральна катетеризація сечового міхура*

Постановка трансуретрального сечового катетера повинна відбуватися в залежності від об'єму оперативного втручання та з урахуванням індивідуальних ризиків пацієнта для забезпечення моніторингу діурезу та

попередження затримки сечі. Для попередження висхідної інфекції сечових шляхів тривалість катетеризації повинна бути обмежена 1–3 післяопераційною добою (до 3 доби у пацієнтів з високим ризиком після великих оперативних втручань та втручань на органах тазу) [64].

### *Профілактика післяопераційного парезу кишки*

Мультиmodalний підхід для мінімізації розвитку післяопераційної кишкової непрохідності включає зазначені вище заходи: обмеження введення опіоїдів при виконанні адекватної мультиmodalної анестезії та аналгезії, використання мінінвизивних хірургічних методів, виключення рутинної постановки назогастральних зондів та наслідування методик цілеспрямованої інфузійної терапії.

Існують праці, в яких встановлено певну роль використання жувальної гумки з першої післяопераційної доби для профілактики парезу кишки, що потребує, однак, детальнішого аналізу для встановлення достовірності [65].

### *Рання мобілізація хворих та відновлення перорального прийому їжі в післяопераційному періоді*

Пізнє повернення до перорального прийому їжі після великих оперативних втручань в абдомінальній хірургії асоційовано з підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень та збільшеною тривалістю відновлення в післяопераційному періоді, тому у більшості хворих повинно бути відновлено якомога швидше, за можливості в першу післяопераційну добу [66].

Воно також може доповнюватися додатковим прийомом пероральних нутритивних напоїв з підвищеним калоражем та вмістом протеїнів.

У виснажених пацієнтів після проведених великих абдомінальних оперативних втручань на фоні хірургічного стресу може розвинути дисфункція Т-лімфоцитів у зв'язку зі зниженням вмісту аргініну в організмі, що призводить до погіршення загоєння післяопераційних ран. Таким чином,

згідно рекомендацій Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN), таким хворим може бути показана нутритивна підтримка в комбінаціях з імунomodуляторами, такими як: L-аргінін, L-аспарат та омега-3 жирні кислоти.

Важливим компонентом пришвидшеного післяопераційного відновлення також є рання максимальна активізація післяопераційних хворих, яка дозволяє значно знизити ризику тромбоемболічних та респіраторних ускладнень, запобігти зменшенню сили скелетної мускулатури та розвитку інсуліно-резистентності, що має особливо важливе значення в контексті метаболічних порушень у пацієнтів з метаболічним синдромом [67].

Слід звернути увагу на той факт, що окрім існуючих індивідуальних коморбідних факторів у післяопераційних хворих, неможливість забезпечення ранньої мобілізації може бути обумовлена невиконанням з будь-яких причин інших компонентів ERAS, а саме: неадекватність знеболення, тривала внутрішньовенна інфузійна терапія чи тривале використання сечового катетера або інтраабдомінальних дренажів.

## Висновки

Активні пошуки можливостей впровадження сучасних шляхів периопераційного ведення хворих привели до формування так званих протоколів пришвидшеного післяопераційного відновлення (ERAS). Зацікавленість хірургічної спільноти в цих принципах заснована на численних дослідженнях, які доводять їх

ефективність та, найголовніше, безпечність використання у повсякденній практиці. Так, імплементація ERAS протоколів дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень, скоротити тривалість госпіталізації хворих, зачасту покращити віддалені наслідки та зменшити економічні витрати на лікування.

В абдомінальній хірургії основні пункти програм ERAS суттєво не відрізняються, незважаючи на велике різноманіття видів оперативних втручань в цій галузі. Однак, стандартизація підходів до периопераційного ведення може, водночас, виключати елементи індивідуального підходу до пацієнтів з певними супутніми станами, які можуть ускладнювати перебіг процесів підготовки до оперативного втручання чи одужання таких хворих.

В контексті метаболічного синдрому існують всі підстави говорити про наявність уже скомпрометованого статусу пацієнта, якому планується виконання операції на черевній порожнині, а це означає значно вищі ризику розвитку серцево-судинних, респіраторних, інфекційних та інших ускладнень серед цієї категорії хворих.

Враховуючи частоту поширення даного стану серед популяції та наявність прихованих форм метаболічних порушень, метаболічний синдром, однозначно, заслуговує додаткової уваги з боку лікаря та потребує проведення додаткових досліджень щодо розробки та впровадження нових стратегій протоколів пришвидшеного післяопераційного відновлення з урахуванням даної патології у довгостроковій перспективі.

## Література

1. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. doi:10.1161/circulationaha.109.192644
2. Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), 215–225. doi:10.1177/1753944717711379
3. WHO GlobalHealthObservatoryDataRepository [online database]. Geneva, WorldHealthOrganization, 2013 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>, accessed 21 May 2013)
4. Lee IT, Chiu YE, Hwu CM, He CT, Chiang FT, Lin YC, Assimes T, Curb JD, Sheu WH. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-pacific program for hypertension and insulin resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Apr 26;11:43. doi: 10.1186/1475-2840-11-43.
5. Coelho CCNDS, Bragança MLBM, de Oliveira BR, Bettiol H, Barbieri MA, Cardoso VC, Silva AAMD. Incidence of metabolic syndrome in adults with healthy weight, normal weight obesity, and overweight/obesity. *Nutrition*. 2021 May;85:111134. doi: 10.1016/j.nut.2020.111134.
6. Suliga E, Kozielec D, Gluszek S. Prevalence of metabolic syndrome in normal weight individuals. *Ann Ag-*



- ric Environ Med. 2016 Dec 23;23(4):631-635. doi: 10.5604/12321966.1226858.
7. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, Kelishadi R, Mohammadpoor Nami S, Heidari-Beni M, Esmaeili Abdar Z, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 24;13:857930. doi: 10.3389/fendo.2022.857930.
  8. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ... Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761. doi:10.1172/jci21625
  9. Khaing, P., Pandit, P., Awsare, B., & Summer, R. (2019). Pulmonary Circulation in Obesity, Diabetes, and Metabolic Syndrome. *Comprehensive Physiology*, 297–316. doi:10.1002/cphy.c190018
  10. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, Brown M, Pham T, Yoshida Y, Mauvais-Jarvis F, Douglas IS, Moore M, Tea K, Wetherbie A, Stevens R, Lafante J, Shaffer JG, Armaignac DL, Belden KA, Kaufman M, Heavner SF, Danesh VC, Cheruku SR, St Hill CA, Boman K, Deo N, Bansal V, Kumar VK, Walkey AJ, Kashyap R; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40568.
  11. Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., ... Eisenberg, M. J. (2010). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113–1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
  12. Kachur, S., Morera, R., De Schutter, A., & Lavie, C. J. (2018). Cardiovascular Risk in Patients with Prehypertension and the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2). doi:10.1007/s11906-018-0801-2
  13. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. 2017 May;183:14-25. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.004.
  14. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9221. doi: 10.3390/ijms22179221.
  15. Shen X, Wang Y, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhao L, Wu X. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Oct;36(10):2215-2225. doi: 10.1007/s00384-021-03974-y.
  16. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Dec 14;134(1):8-19. doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.
  17. Shariq OA, Hanson KT, McKenna NP, Kelley SR, Dozois EJ, Lightner AL, Mathis KL, Habermann EB. Does Metabolic Syndrome Increase the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery? *Dis Colon Rectum*. 2019 Jul;62(7):849-858. doi: 10.1097/DCR.0000000000001334.
  18. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997 May;78(5):606-17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.
  19. Smith TW Jr, Wang X, Singer MA, Godellas CV, Vaince FT. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties. *Am J Surg*. 2020 Mar;219(3):530-534. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.11.009.
  20. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):292-298. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952.
  21. Shao JM, Deerenberg EB, Prasad T, Dunphy C, Colavita PD, Augenstein VA, Heniford BT. Adoption of enhanced recovery after surgery and intraoperative transverse abdominis plane block decreases opioid use and length of stay in very large open ventral hernia repairs. *Am J Surg*. 2021 Oct;222(4):806-812. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.02.025.
  22. Sartori A, Botteri E, Agresta F, Gerardi C, Vettoretto N, Arezzo A, Pisanu A, Di Saverio S, Campanelli G, Podda M. Should enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways be preferred over standard practice for patients undergoing abdominal wall reconstruction? A systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2021 Apr;25(2):501-521. doi: 10.1007/s10029-020-02262-y.
  23. Koivisto JM, Saarinen I, Kaipia A, Puukka P, Kivinen K, Laine KM, Haavisto E. Patient education in relation to informational needs and postoperative complications in surgical patients. *Int J Qual Health Care*. 2020 Apr 21;32(1):35-40. doi: 10.1093/intqhc/mzaz032.
  24. Przybycien-Gaweda PM, Gwee X, Gao Q, Chua DQL, Fam J, Ng TP. Metabolic Syndrome and Cognition: Follow-Up Study of Chinese Over-55-Year-Olds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(2):129-137. doi: 10.1159/000509124.
  25. Wongkietkachorn A, Wongkietkachorn N, Rhunsiri P. Preoperative Needs-Based Education to Reduce Anxiety, Increase Satisfaction, and Decrease Time Spent in Day Surgery: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg*. 2018 Mar;42(3):666-674. doi: 10.1007/s00268-017-4207-0.
  26. Smilowitz, N. R., & Berger, J. S. (2020). Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery. *JAMA*, 324(3), 279. doi:10.1001/jama.2020.7840
  27. Waterland JL, McCourt O, Edbrooke L, Granger CL, Ismail H, Riedel B, Denehy L. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021 Mar 19;8:628848. doi: 10.3389/fsurg.2021.628848.
  28. Barberan-Garcia, A., Ubré, M., Roca, J., Lacy, A. M., Burgos, F., Risco, R., Martínez-Pallí, G. (2018). Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*, 267(1), 50–56. doi:10.1097/sla.0000000000002293
  29. Kanemoto M, Ida M, Naito Y, Kawaguchi M. The impact of preoperative nutrition status on abdominal surgery outcomes: A prospective cohort study. *Nutr Clin Pract*. 2022 Nov 29. doi: 10.1002/ncp.10932.
  30. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021 Mar 3;13(3):830. doi: 10.3390/nul13030830.
  31. Gupta A, Gupta E, Hilsden R, Hawel JD, Elnahas AI, Schlachta CM, Alkhamisi NA. Preoperative malnutrition in patients with colorectal cancer. *Can J Surg*. 2021 Nov 25;64(6):E621-E629. doi: 10.1503/cjs.016820.
  32. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 1;21(15):5529. doi: 10.3390/ijms21155529.
  33. Gan, T. J., Belani, K. G., Bergese, S., Chung, F., Diemunsch, P., Habib, A. S., Philip, B. K. (2020). Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, Publish Ahead of Print. doi:10.1213/ane.0000000000000483
  34. (2017). Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ*, j1455. doi:10.1136/bmj.j1455
  35. Grant MC, Lee H, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The Effect of Preoperative Gabapentin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016 Apr;122(4):976-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000001120.
  36. Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013 May;154(5):677-689. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.025.
  37. Rajan S, Rahman AA, Kumar L. Preoperative oral carbohydrate loading: Effects on intraoperative blood glucose levels, post-operative nausea and vomiting, and intensive

- care unit stay. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2021 Oct-Dec;37(4):622-627. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_382\_19.
38. Chen YK, Soens MA, Kovacheva VP. Less stress, better success: a scoping review on the effects of anxiety on anesthetic and analgesic consumption. *J Anesth*. 2022 Aug;36(4):532-553. doi: 10.1007/s00540-022-03081-4.
  39. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12):CD009861. doi: 10.1002/14651858.CD009861.pub3.
  40. Shariq OA, Hanson KT, McKenna NP, Kelley SR, Dozois EJ, Lightner AL, Mathis KL, Habermann EB. Does Metabolic Syndrome Increase the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery? *Dis Colon Rectum*. 2019 Jul;62(7):849-858. doi: 10.1097/DCR.0000000000001334.
  41. Chen, M., Song, X., Chen, L., Lin, Z., & Zhang, X. (2016). Comparing Mechanical Bowel Preparation With Both Oral and Systemic Antibiotics Versus Mechanical Bowel Preparation and Systemic Antibiotics Alone for the Prevention of Surgical Site Infection After Elective Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 59(1), 70-78. doi:10.1097/dcr.0000000000000524
  42. Zhang, D., Wang, X.-C., Yang, Z.-X., Gan, J.-X., Pan, J.-B., & Yin, L.-N. (2017). Preoperative chlorhexidine versus povidone-iodine antiseptics for preventing surgical site infection: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 44, 176-184. doi:10.1016/j.ijso.2017.06.001
  43. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. (2017). *Anesthesiology*, 126(3), 376-393. doi:10.1097/aln.0000000000001452
  44. Gianotti, L., Biffi, R., Sandini, M., Marrelli, D., Vignali, A., Caccialanza, R., Bernasconi, D. P. (2018). Preoperative Oral Carbohydrate Load Versus Placebo in Major Elective Abdominal Surgery (PROCY). *Annals of Surgery*, 267(4), 623-630. doi:10.1097/sla.0000000000000232
  45. Jung CH, Choi KM. Impact of High-Carbohydrate Diet on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2017 Mar 24;9(4):322. doi: 10.3390/nu9040322.
  46. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4.
  47. Kendrick JB, Kaye AD, Tong Y, Belani K, Urman RD, Hoffman C, Liu H. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr;35(Suppl 1):S29-S34. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_26\_18.
  48. Lau, A., Lowlaavar, N., Cooke, E. M., West, N., German, A., Morse, D. J., Murchant, R. N. (2018). Effect of preoperative warming on intraoperative hypothermia: a randomized-controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*. doi:10.1007/s12630-018-1161-8
  49. Song XJ, Liu ZL, Zeng R, Ye W, Liu CW. A meta-analysis of laparoscopic surgery versus conventional open surgery in the treatment of colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(17):e15347. doi: 10.1097/MD.00000000000015347.
  50. Wang X, Cao G, Mao W, Lao W, He C. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2020 Sep;16(5):979-989. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_533\_18.
  51. Song Z, Liu K, Zhang T, Wang B, Shi Y, Jiang Y, Wang C, Chen X, Ji X, Zhao R. Oncologic outcomes of single-incision laparoscopic surgery versus conventional laparoscopic surgery for colorectal cancer (CSILS): study protocol for a multicentre, prospective, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2022 Jul 7;22(1):743. doi: 10.1186/s12885-022-09821-9.
  52. Zarzavadjian Le Bian A, Denet C, Tabchouri N, Levard H, Besson R, Perniceni T, Costi R, Wind P, Fuks D, Gayet B. The effect of metabolic syndrome on postoperative outcomes following laparoscopic colectomy. *Tech Coloproctol*. 2018 Mar;22(3):215-221. doi: 10.1007/s10151-018-1772-7.
  53. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, Urman RD, Wadhwa A, Gustafsson UO, Thorell A. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg*. 2022 Apr;46(4):729-751. doi: 10.1007/s00268-021-06394-9. Epub 2022 Jan 4. Erratum in: *World J Surg*. 2022 Jan 29;.
  54. Emile SH, Abd El-Hamed TM. Routine Drainage of Colorectal Anastomoses: An Evidence-Based Review of the Current Literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6253898. doi: 10.1155/2017/6253898.
  55. Albendary M, Mohamedahmed AYY, George A. Delayed Adult Gastric Perforation Following Insertion of a Feeding Nasogastric Tube. *Cureus*. 2021 Nov 9;13(11):e19411. doi: 10.7759/cureus.19411.
  56. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Aug;33(4):512-517. doi: 10.1097/ACO.0000000000000878.
  57. Ilfeld BM, Eisenach JC, Gabriel RA. Clinical Effectiveness of Liposomal Bupivacaine Administered by Infiltration or Peripheral Nerve Block to Treat Postoperative Pain. *Anesthesiology*. 2021 Feb 1;134(2):283-344. doi: 10.1097/ALN.0000000000003630.
  58. Radovanović D, Radovanović Z, Škorić-Jokić S, Tatić M, Mandić A, Ivković-Kapic T. Thoracic Epidural Versus Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Open Colorectal Cancer Surgery. *Acta Clin Croat*. 2017 Jun;56(2):244-254. doi: 10.20471/acc.2017.56.02.07.
  59. Helander EM, Webb MP, Bias M, Whang EE, Kaye AD, Urman RD. Use of Regional Anesthesia Techniques: Analysis of Institutional Enhanced Recovery After Surgery Protocols for Colorectal Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Sep;27(9):898-902. doi: 10.1089/lap.2017.0339.
  60. Peltrini R, Cantoni V, Green R, Greco PA, Calabria M, Buccì L, Corcione F. Efficacy of transversus abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2020 Aug;24(8):787-802. doi: 10.1007/s10151-020-02206-9.
  61. Emoto S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Shuno Y, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Hiyoshi M, Muroto K, Ishihara S. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis. *Asian J Surg*. 2019 Sep;42(9):863-873. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.013.
  62. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World J Surg*. 2017 Oct;41(10):2457-2463. doi: 10.1007/s00268-017-4055-y.
  63. Matot I, Paskaleva R, Eid L, Cohen K, Khalailah A, Elazary R, Keidar A. Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2012 Mar;147(3):228-34. doi: 10.1001/archsurg.2011.308.
  64. Schreiber A, Aydil E, Walschus U, Glitsch A, Patrzyk M, Heidecke CD, Schulze T. Early removal of urinary drainage in patients receiving epidural analgesia after colorectal surgery within an ERAS protocol is feasible. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Nov;404(7):853-863. doi: 10.1007/s00423-019-01834-6.
  65. Sammut R, Trapani J, Deguara J, Ravasi V. The effect of gum chewing on postoperative ileus in open colorectal surgery patients: A review. *J Perioper Pract*. 2021 Apr;31(4):132-139. doi: 10.1177/1750458920917015.
  66. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004080. doi: 10.1002/14651858.CD004080.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 24;10:CD004080.
  67. Fiore JF Jr, Castelino T, Pecorelli N, Niculiseanu P, Balvardi S, Hershorn O, Liberman S, Charlebois P, Stein B, Carli F, Mayo NE, Feldman LS. Ensuring Early Mobilization Within an Enhanced Recovery Program for Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2017 Aug;266(2):223-231. doi: 10.1097/SLA.0000000000002114.

## **Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients with metabolic syndrome in abdominal surgery**

Todurov IM, Plehutsa OI, Perekhrestenko OV, Kosiukhno SV, Kalashnikov OO, Trots AV, Kyryk VO, Hrynevych AA

### **Abstract**

Efforts to standardize methods of perioperative management of patients prompted the creation of appropriate algorithms. The rapid development of modern surgery, the introduction of minimally invasive surgical techniques, the improvement of anesthesiological services, and also the placing of emphasis on the deepening of pathophysiological processes, which are important for achieving the maximum effectiveness of treatment and patient safety. Thus began the era of implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols on the practice. At the same time, such tactics, in certain cases, do not take into account individual concomitant conditions of patients, which can complicate the course of the perioperative period and endanger the life and health of the patient. Metabolic syndrome is just such a condition, the neglect of which is frivolous on the part of the doctor, because with much greater risks it can provoke the development of cardiovascular, respiratory, infectious and other complications, which worsens the prognosis of treatment and also increases the economic costs of treating such patients. The paradox is that, despite its significant prevalence in the world population, there are relatively few scientific works investigating the influence of metabolic syndrome on the course of the perioperative period in the context of ERAS. Considering the prevalence of this condition among the population and the presence of hidden forms of metabolic disorders, the metabolic syndrome clearly deserves additional attention from the doctor and may require additional research on the development and implementation of new strategies for enhanced recovery after surgery protocols taking into account this pathology in the long term.

This article presents the main components of ERAS protocols in colorectal and general abdominal surgery with an emphasis on the specifics of their implementation in patients with metabolic syndrome. In particular, specific details of both the surgical and anesthetic pathways of ERAS are provided in terms of preoperative, postoperative, and postoperative care.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, diabetes, enhanced recovery after surgery protocols, ERAS, early postoperative recovery

# Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в діагностиці діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані)

Саєнко Я. А., Реброва Я. Є., Марушко Є. Ю., Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-6-02>

## Резюме

Спираючись на власний практичний досвід та дані наукової літератури, ми можемо стверджувати, що вимірювання співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації є важливими інструментами для своєчасної діагностики хронічної хвороби нирок (ХХН), моніторингу ефективності лікування та визначення динаміки стану нирок у пацієнта. Завдяки ранній діагностиці ХХН можливо приймати необхідні заходи для уповільнення чи навіть призупинення прогресування захворювання. Також можливо покращити прогноз та якість життя пацієнтів, своєчасно застосувавши нефропротекторні препарати, такі як інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу, що має медичне, соціальне та економічне значення.

**Ключові слова:** співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, хронічна хвороба нирок, діабетична хвороба нирок, цукровий діабет 2-го типу, інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу, дапагліфлозин

Хронічна хвороба нирок (ХХН) за визначенням KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 — це триваюче протягом більше ніж 3 місяців значиме для здоров'я порушення анатомічної будови або функції нирок, що включає в себе зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (категорії G3a–G5), альбумінурію, патологію осаду сечі, порушення функції ниркових каналців, структурні порушення, що виявляються візуалізаційними дослі-

дженнями, відомі гістопатологічні зміни, діагностовані шляхом проведення біопсії нирки або обґрунтована підозра на них, а також стан після трансплантації нирки. Захворювання нирок є однією з провідних причин смерті у економічно розвинених країнах. Так, в Сполучених Штатах близько 37 мільйонів дорослих мають хронічну хворобу нирок (ХХН), і більшість з цих пацієнтів не мають відповідного діагнозу. Сорок відсотків осіб із важким порушенням функції нирок, які

Саєнко Я. А., к. м. н., провідн. н. с.

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>

Реброва Я. Є., лікар-інтерн

Відділення кардіометаболічних  
захворювань, Клініка для дорослих,  
ДУ «Науково-практичний медичний  
центр дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України», м. Київ  
<https://orcid.org/0009-0001-1799-6292>

Марушко Є. Ю., к. м. н., зав. відділення

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>

Маньковський Б. М., проф., д. м. н.,  
чл.-к. НАМН України

Відділ кардіоваскулярної діабетології,  
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний  
медичний центр дитячої кардіології та  
кардіохірургії МОЗ України», м. Київ  
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

не перебувають на діалізі, також не знають про наявність ХХН. Кожні 24 години 360 осіб починають лікування діалізом через ниркову недостатність [1].

Найважливішими факторами ризику розвитку ХХН є цукровий діабет та артеріальна гіпертензія [2]. Існують і інші стани, що можуть призвести до розвитку даного захворювання, такі як гломерулонефрит, вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів, уролітіаз та деякі аутоімунні захворювання. Сучасне лікування пацієнтів з ХХН має бути спрямоване на раннє виявлення та призначення ефективної терапії, а також лікування основної причини, якщо це можливо, для стримування прогресування хвороби і умаси тіла до вторинних процесів, які сприяють подальшому зниженню функції нирок. Контроль артеріального тиску, інгібування системи ренін-ангіотензину та застосування нефропротекторних препаратів з доведеним механізмом дії є фундаментом терапії. Ускладнення ХХН — це серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема інфаркт міокарда, раптова серцева смерть [3]. Такі ускладнення ХХН, як анемія, метаболічний ацидоз та вторинний гіперпаратиреоз, також несуть у собі значний ризик розвитку ССЗ і вимагають своєчасної діагностики і лікування.

Діабетична хвороба нирок (ДХН) є провідною причиною кінцевої стадії ниркової недостатності по всьому світу. Постійна гіперглікемія та високий артеріальний тиск є основними факторами ризику розвитку ДХН.

Загалом, у пацієнтів з цукровим діабетом скринінг на альбумінурію слід проводити щорічно, починаючи через 5 років після встановлення діагнозу цукрового діабету 1-го типу та щорічно при цукровому діабеті 2-го типу [4]. Діабетична хвороба нирок — ускладнення цукрового діабету, що розвивається у близько 40 % хворих. Вона включає прогресуючі стадії гломерулярної гіперфільтрації, мікроальбумінурії, протеїнурії та зниження рШКФ, що врешті призводить до ниркової недостатності та необхідності замісної ниркової терапії [5]. Гемодинамічні та структурні зміни, які настають після розвитку діабету, спільно сприяють процесу розвитку

діабетичної нефропатії (ДН). Відомо, що метаболічні і гемодинамічні шляхи, спричинені гіперглікемією, є посередниками розвитку захворювання нирок. Гіперглікемія спричинює утворення продуктів Амадори, які представляють собою змінені білки, і продукти передчасної глікації (ППГК) виступають як молекулярні механізми пошкодження нирок на різних етапах прогресування ДН. Згідно з останніми дослідженнями, активація ланцюга передачі електронів, спричинена гіперглікемією, може призвести до збільшення утворення реактивних видів кисню (РВК), таких як: синглетний кисень, перекис водню, супероксид, озон і гідроксильний замісник, що вважається початковою подією у розвитку ускладнень при цукровому діабеті. Гемодинамічні зміни, гіпертрофія, накопичення позаклітинного матриксу, індукція факторів росту, зокрема цитокінів, утворення РВК, ушкодження подоцитів, протеїнурія та міжструнне запалення є етапами у розвитку ДН. Гіперглікемія, ППГК та РВК діють спільно, стимулюючи індукцію факторів росту та цитокінів через сигнальні шляхи передачі імпульсів, що включають білок-кіназу С, мітоген-активовані протеїн-кінази та фактор транскрипції NF-κB. Трансформуючий фактор росту (ТФР)-β спричиняє гіпертрофію клітин нирок та накопичення позаклітинного матриксу. Активація системи ренін-ангіотензину з подальшим утворенням ангіотензину-II (АНГ-II) бере участь майже на всіх етапах розвитку ДН. Блокування дії АНГ-II відіграє одну з вирішальних ролей в кожній терапевтичній програмі для запобігання та лікування ДН [6, 7].

Точне визначення та кількісна оцінка протеїнурії є основними складовими у діагностиці та лікуванні ХХН. Протеїнурія пов'язана із збільшеним ризиком прогресуючої ниркової недостатності, ССЗ та смертю і використовується для моніторингу динаміки прогресування хвороби чи відповіді на терапію. Збір сечі протягом доби (зазвичай протягом 24 годин) вважається «золотим стандартом» для кількісної оцінки протеїнурії, але має серйозні обмеження. Вимірювання відношення загального білка до креатиніну чи відношення альбуміну до креатиніну

(САК) у випадкових («спонтанних») зразках сечі добре корелює з загальною кількістю виділеного білка та альбуміну протягом 24 годин, відповідно [8].

### Клінічне значення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі

Альбумінурія є незалежним прогностичним фактором ССЗ та загальної смертності як у хворих з цукровим діабетом, так і у пацієнтів без нього, як у чоловіків, так і у жінок, і може бути сильнішим предиктором майбутніх серцево-судинних подій, ніж систолічний артеріальний тиск (САТ) або рівень сироваткового холестерину [9, 10]. Діагностика альбумінурії є важливим інструментом скринінгу для виявлення осіб, які мають високий ризик серцево-судинних подій та прогресування хвороби нирок, і які потребують більш інтенсивної терапії порівняно з особами з нормальними рівнями виділення альбуміну. Згідно з визначенням Американської діабетологічної асоціації (ADA) «золотим стандартом» для вимірювання виділення альбумінурії є збір сечі протягом 24 годин. Проте більш зручним методом виявлення альбумінурії є визначення відношення альбуміну ( $\mu\text{g}$ ) до креатиніну ( $\text{mg}$ ) (ACR/CAK), виміряне в випадковому зразку сечі. В даний час Національна асоціація нирок (National Kidney Foundation) рекомендує використовувати випадкове САК, отримане за стандартизованих умов (перша ранкова порція сечі), для виявлення альбумінурії. САК є зручним тестом для пацієнтів і може нівелювати помилки через неправильні методи збору та відмінності у виділенні білків протягом 24 годин порівняно з випадковим зразком сечі [11]. Американська діабетологічна асоціація та Національна асоціація нирок визначають альбумінурію як ACR від 30 до 300  $\mu\text{g}/\text{mg}$  як для чоловіків, так і для жінок. Ці рекомендації не враховують статеві відмінності в виділенні креатиніну, і кілька дослідників виступають за статеві-специфічні показники САК для визначення альбумінурії.

ССЗ є основною причиною захворюваності та смертності серед дорослих у всьому світі. Традиційні фактори ризику ішемічної

хвороби серця, ідентифіковані в Фреймінгемському дослідженні, включають артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну, чоловічу стать, паління, гіпертрофію лівого шлуночка та вік [12, 13, 14]. Артеріальна гіпертензія та дисліпідемія є двома найпоширенішими факторами ризику. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет є факторами, які незалежно асоціюються із збільшеним ризиком виникнення ССЗ та смерті. Найважливішими нетрадиційними факторами ризику ССЗ є протеїнурія і альбумінурія [15]. Альбумін зазвичай фільтрується гломерулами нирок та реабсорбується в проксимальних канальцях нирок; тому у сечі зазвичай присутні лише мінімальні кількості альбуміну. В нормальних умовах щоденна екскреція альбуміну становить від 5 до 10 мг, а співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі знаходиться в діапазоні від 0 до 29 мг. Важливо розуміти, що термін «мікроальбумінурія» специфічно відноситься до аномальної швидкості екскреції альбуміну, а не до присутності аномальної (невеликої) молекули альбуміну. Термін «мікроальбумінурія» був запропонований на початку 1980-х років, коли технічні досягнення дозволили виявити невелике, але аномальне збільшення альбуміну в сечі у пацієнтів з діабетом та іншими захворюваннями, і саме тому був використаний термін «мікроальбумінурія». На даний час більш сучасним є термін «альбумінурія» [16].

Найважливіше виконувати скринінговий тест для будь-якого пацієнта, який перебуває в групі ризику щодо виявлення альбумінурії. Результати тесту дозволяють визначити стратифікацію серцево-судинного ризику та ХХН. Підтвердження наявності альбумінурії важливе, оскільки деякі стани можуть спричиняти тимчасовий збільшений викид альбуміну в сечу, який не є ознакою підвищеного ризику ССЗ та не є підставою для лікування альбумінурії. Альбумінурія не виявляється за допомогою рутинного аналізу сечі. Для скринінгу альбумінурії в випадковому зразку сечі можуть використовуватися два методи: 1) тест-смужки для виявлення альбумінурії та 2) кількісне вимірювання альбуміну та креатиніну. Перемаси тіла тест-

смужок для виявлення альбумінурії включають високу чутливість і специфічність, напівкількісну оцінку альбуміну, можливість використання в амбулаторних умовах і економічність [17]. Розведені або концентровані зразки сечі можуть призвести до помилкових позитивних і негативних результатів. Рекомендований метод визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі уникає цього недоліку, оскільки являє собою пряме та кількісне вимірювання альбуміну та креатиніну в випадковому зразку сечі [18, 19]. Розрахунок співвідношення покращує чутливість тесту і не ускладнюється розведеним чи концентрованим зразком сечі. Тест на альбумін і креатинін в випадковому зразку сечі просто виконати, а збір зразка простий, тобто взятий в амбулаторних умовах або принесений з дому випадковий зразок буде достатнім. Немає необхідності збирати зразок сечі протягом 24 годин для скринінгу або підтвердження альбумінурії. Саме тому, відтепер рекомендованим тестом для точного кількісного визначення альбумінурії є співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі.

Важливо відзначити, що альбумінурія може бути результатом тимчасового збільшення проникності гломерулярних капілярів. Серед станів, пов'язаних із тимчасовою альбумінурією, варто відзначити декомпенсовану серцеву недостатність, інтенсивну фізичну активність, лихоманку, інфекцію сечовивідних шляхів чи апное під час сну. Співвідношення альбуміну до креатиніну не повинно вимірюватися, якщо ці стани присутні. Згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації та National Kidney Foundation рекомендується підтвердження постійної альбумінурії протягом 3 місяців після початкового виявлення. Альбумін стійкий у сечі при кімнатній температурі, тому процес зберігання та час не збільшують різноманітність поточних аналізів; отже, немає необхідності заморожувати зразки сечі. Тести для визначення альбуміну та креатиніну в сечі широко доступні.

Альбумінурія є широко визнаним маркером дисфункції ендотелію. Альбумінурія пов'язана з іншими факторами ризику ССЗ, включаючи показники запалення та ознаки

дисфункції ендотелію. Наявність альбумінурії значно підвищує ризик серцевих захворювань та смертності серед пацієнтів з діабетом. Дослідження в загальній популяції показали підвищення ризику загальної та серцевої смертності у таких хворих [20, 21]. У пацієнтів з цукровим діабетом наявність альбумінурії пов'язана зі значним збільшенням показників серцевої та загальної смертності, а також подій ішемічної хвороби серця. Крім того, альбумінурія незалежно пов'язана з ангіографічними ознаками захворювання коронарних артерій. Більшість досліджень вказують на те, що наявність стійкої альбумінурії подвоює ризик серцевої смертності [22]. Альбумінурія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету пов'язана зі значним збільшенням показників загальної смертності. Загалом, більшість досліджень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою вказують на дво- та трьохкратне збільшення ризику серцевих захворювань [23].

Крім того, серед цих пацієнтів, за якими проводилось follow up спостереження, альбумінурія була пов'язана з 4-разовим збільшенням ризику ішемічної хвороби серця. Клінічні дослідження також показали підвищений ризик серцево-судинних подій у осіб із альбумінурією напочатку спостереження. Крім того, ці дослідження продемонстрували покращення результатів як серед пацієнтів з цукровим діабетом, так і серед пацієнтів без цукрового діабету, які лікувалися препаратами, що блокують систему ренін-ангіотензину [24].

Наприклад, у дослідженні Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) хворі з цукровим діабетом 2-го типу з альбумінурією мали вдвічі вищий ризик серцевих подій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт та смерть від серцевих захворювань, порівняно із пацієнтами без альбумінурії [25]. У цьому дослідженні лікування інгібітором АПФ раміприлом призвело до покращення прогнозу щодо розвитку ССЗ як серед пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, так і пацієнтів без діабету. У дослідженні Losartan Intervention For End Point reduction in hypertension (LIFE) пацієнти з альбумінурією також мали збільшену частоту інсультів і інфарктів міокарда

порівняно з тими, у кого альбумінурія була негативною [26]. Пацієнти, які мали позитивну альбумінурію та отримували блокатор рецепторів ангіотензину лозартан, мали нижчі показники серцевих захворювань і смертності в порівнянні з тими, які лікувалися бета-адреноблокатором атенололом. Важливо підкреслити, що альбумінурія не спричинює ССЗ. Замість цього її наявність сигналізує або визначає осіб, які потребують більш інтенсивної терапії та детального обстеження для відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань. Метааналіз спостережних та клінічних даних свідчить про те, що альбумінурія пов'язана зі збільшенням серцевої та загальної смертності. Досі невідомо, чому альбумінурія пов'язана зі підвищенням смертності від ССЗ, однак, здається, що це є маркером запалення та пошкодження ендотелію. З клінічної точки зору в лікуванні пацієнтів з альбумінурією слід приділити увагу контролю модифікованих факторів ризику, включаючи гіперлікемію, гіпертонію, паління, дисліпідемію, ожиріння. Спільний національний комітет з питань запобігання, виявлення, оцінки та лікування гіпертонії (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC)) визнає альбумінурію як фактор ризику ССЗ і рекомендує проведення тестування на альбумінурію як одного із способів виявлення осіб з високим ризиком. Отже, альбумінурія вказує на наявність аномального виділення альбуміну сечею, що сигналізує про дисфункцію ендотелію та підвищений ризик ССЗ і смертності [27, 28].

Клас інгібіторів натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) для зниження рівня глюкози нещодавно продемонстрував корисні ефекти у зниженні ризику розвитку та прогресування пошкоджень нирок у людей з та без цукрового діабету. Клінічні випробування та спостереження, головним чином з участю пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, відзначили, що використання іНЗКТГ-2 може сповільнити зниження рШКФ, зменшити появу альбумінурії та сповільнити прогресування протеїнурії [29].

Історію застосування іНЗКТГ-2 можна відслідкувати з ХІХ століття, коли виявили, що глюкозид флоризин, що був синтезований з кори яблунь, викликає глюкозурію. Клінічні дослідження 1980-х років показали, що лікування флоризином може контролювати гіперглікемію у частково панкреатектомізованих щурів. іНЗКТГ-2 знаходиться майже виключно в люмінальних мембранах епітеліальних клітин, що знаходяться у проксимальних каналцях, де він сприяє реабсорбції більшості (зазвичай більше 90 %) фільтрованої глюкози. Нирковий поріг для глюкози часто перевищується, і глюкозурію підсилюють іНЗКТГ-2, які діють за принципом конкурентного інгібування. Вони зв'язуються з котранспортерами на люмінальній поверхні мембрани з більшою афінністю, ніж глюкоза. Таким чином, незначна терапевтична концентрація іНЗКТГ-2 у фільтраті може запобігти реабсорбції великої — до приблизно 100–140 г/день кількості фільтрованої глюкози. Хоча іНЗКТГ-2 знижують нирковий поріг для глюкози, їхній глюкозуричний ефект саморегулюється так, що вони не призводять до ризику клінічно значущої гіпоглікемії. Це відбувається тому, що при збільшенні глюкозурії іНЗКТГ-2 знижує рівень глюкози в крові, так що фільтрується менше глюкози, і достатньо активних, неінгібованих транспортерів може тоді реабсорбувати майже усю цю меншу кількість глюкози, що заважає зниженню рівня глюкози в крові нижче від еуглікемії [30, 31, 32].

Дослідження впливу іНЗКТГ-2 на наслідки з боку нирок та смертність через ССЗ в пацієнтів із ХХН (DAPA-CKD) було міжнародним багатоцентровим рандомізованим подвійно сліпим плацебо-контрольованим дослідженням за участю пацієнтів з хронічною хворобою нирок з рШКФ від  $\geq 25$  до  $\leq 75$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та альбумінурією (UACR від  $\geq 200$  до  $\leq 5000$  мг/г) [32]. Метою дослідження було визначення впливу дапагліфлозину у порівнянні з плацебо при додаванні його до стандартного лікування на частоту комбінованої кінцевої точки — стійкого зниження розрахованої ШКФ на  $\geq 50$  %, термінальної стадії хвороби нирок (визначається як стійка розрахована ШКФ  $< 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ліку-



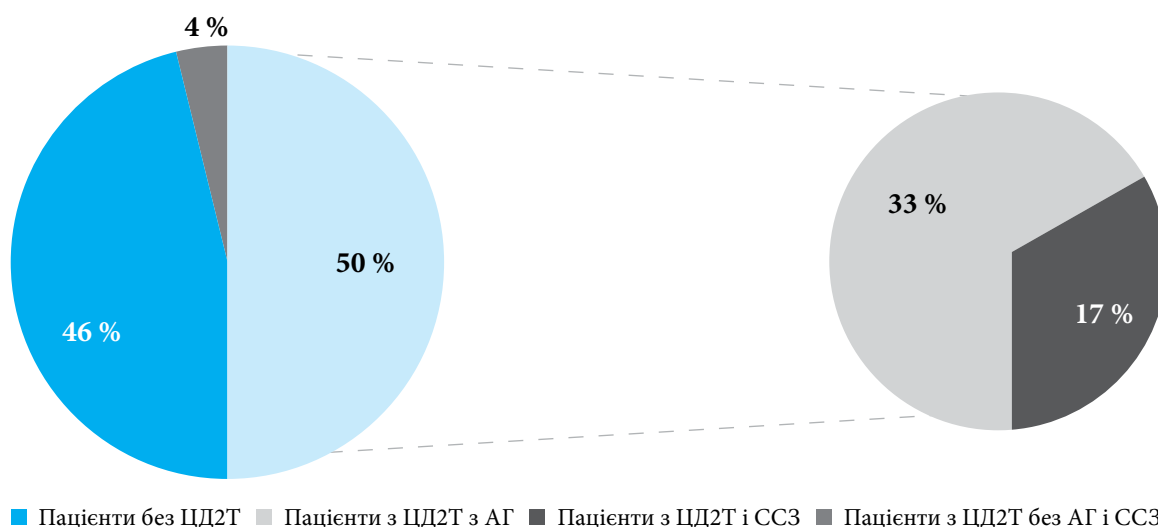
вання хронічним діалізом або трансплантація нирки), ниркової або серцево-судинної смерті. Із 4304 учасників дослідження 2152 були рандомізовані до групи застосування 10 мг дапагліфлозину і 2152 — до групи плацебо, медіана спостереження становила 28,5 міс. Лікування тривало, якщо рівень рШКФ знижувався нижче 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом дослідження, та могло тривати у разі виникнення потреби в діалізі. Середній вік досліджуваних становив 61,8 року, 66,9 % учасників дослідження були чоловіками. На вихідному рівні середнє значення рШКФ становило 43,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а медіана UACR — 949,3 мг/г, у 44,1 % пацієнтів відзначалася рШКФ від 30 до <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а у 14,5 % рШКФ становила <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. 67,5 % пацієнтів хворіли на цукровий діабет 2-го типу. Хворі отримували стандартне лікування, 97,0 % пацієнтів отримували лікування інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину. Дослідження було припинено достроково на підставі рекомендації незалежного комітету з моніторингу даних. Дапагліфлозин перевершував плацебо щодо попередження первинної комбінованої кінцевої точки — стійкого зниження рШКФ на  $\geq 50$  %, досягнення термінальної стадії хвороби нирок, ниркової або серцево-судинної смерті. Ефект лікування був очевидний

з 4 місяців лікування та зберігався до кінця дослідження.

Дапагліфлозин виявився потужним засобом для зменшення випадків ниркових подій, а також серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Його здатність сповільнювати прогресивне зниження функції нирок у часі не пояснюється покращенням глікемічного контролю, що вказує на існування інших, неглікемічних шляхів. До них входять натрійуретичний чи осмотичний діурез, відновлення зворотного тубуло-гломерулярного зв'язку, що призводить до вазоконстрикції аферентних судин гломерули і зменшення гіперфільтрації, зменшення гіпоксії ниркової тканини та зменшення запалення та фіброзу. Якщо один або декілька цих механізмів діють, то ІНЗКТГ-2 також можуть бути корисними для пацієнтів із ХХН без цукрового діабету. У DAPA-CKD перевірили цю гіпотезу, оцінивши, чи дапагліфлозин безпечно зменшує ризик, пов'язаного із смертю нирок та серцево-судинними ризиками, в широкому спектрі пацієнтів із ХХН, які мають чи не мають цукрового діабету, та вже перебувають на оптимізованій стандартній терапії для ниркового захисту. Важливою умовою в проектуванні DAPA-CKD була ймовірна ефективність та безпека дапагліфлозину у

**Таблиця 1.** Характеристика пацієнтів, що були обстежені

Всього пацієнтів	300
Чоловіків	157 (52 %)
Жінок	143 (48 %)
Середній вік (років)	61±12,8
Середній рівень креатиніну (мкмоль/л)	102,7 ± 39,9
Середній рівень альбумінурії (мг/л)	46±152
Середній рівень рШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	65,8 ±18,6
САК 0–30 мг/г	214 (72 %)
30–300 мг/г	73 (24 %)
>300 мг/г	13 (4 %)
Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу	134 (44,6 %)
Пацієнти з артеріальною гіпертензією	291 (97 %)
Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями	166 (55,3 %)



**Рис. 1.** Розповсюдженість артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

**Примітки:** ЦД2Т — цукровий діабет 2-го типу, АГ — артеріальна гіпертензія, ССЗ — серцево-судинні захворювання.

пацієнтів із ХХН без цукрового діабету. Деякі пацієнти без цукрового діабету були вже включені до інших досліджень іНЗКТГ-2. Всі ці і раніше проведені дослідження показали, що інгібування НЗКТГ-2 призводить до глюкозурії і зменшує артеріальний тиск, масу тіла і рівень сечової кислоти в сироватці. При досягненні зниження рівня глюкози в крові гіпоглікемія є особливою проблемою безпеки. Проте глюкозурія, спричинена іНЗКТГ-2, зменшується зі зниженням концентрації глюкози в крові та навантаженням фільтрованої глюкози, тому гіпоглікемія не є загрозою при використанні цих засобів. Крім того, компенсаторне збільшення базальної продукції глюкози в печінці після втрати глюкози сечею допомагає підтримувати глюкозу в сироватці на рівні еуглікемії у осіб без цукрового діабету [33].

В клініці для дорослих науково-практичного центру «Дитячої кардіології та кардіохірургії» проходять обстеження пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією та іншими ССЗ, тож є важливим вчасно діагностувати у них ХХН задля застосування нефропротекторної терапії та попередження розвитку та прогресування ускладнень. Тож, кожному пацієнту визначають рШКФ, альбумінурію в ранковій порції сечі та САК. САК визна-

чають за допомогою тест-смужок на приладі Uriscan (благодійна допомога компанії AstraZeneca). Перемагає тілами методу є швидкість, зручність, точність та висока чутливість дослідження.

Протягом 5 місяців у Відділенні кардіо-метаболических захворювань Клініки для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Києва було обстежено 300 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, артеріальною гіпертензією та ССЗ. З них — 157 чоловіків (52 %) та 143 жінок (48 %). Середній вік обстежених хворих становив  $61 \pm 12,8$  років. На цукровий діабет 2-го типу хворіли 134 (44,6 %), 90 % з них мали артеріальну гіпертензію та 45 % мали ССЗ, такі як: інфаркт міокарда, стенозуючий атеросклероз периферичних судин, порушення ритму серця, серцеву недостатність зі збереженою, помірно зниженою або зниженою фракцією викиду (рис. 1). Артеріальну гіпертензію мав 291 пацієнт (97 %), а ССЗ — 166 пацієнтів (55,3 %).

Середній рівень креатиніну у всіх обстежених хворих становив  $102,7 \pm 39,9$  мкмоль/л (середнє значення  $\pm$  SD). Середній рівень альбумінурії склав  $46 \pm 152$  мг/л. Середній показник рШКФ —  $65,8 \pm 18,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Співвідношення альбумін-креатинін в межах

0–30 мг/г мали 214 пацієнтів (72 %). Значенню САК від 30 до 300 відповідав показник у 73 (24 %) хворих. Макроальбумінурію, тобто САК >300 мг/г, мали 13 пацієнтів (4 %) (табл. 1). Коефіцієнт кореляції між рШКФ та альбумінурією дорівнює -0,16, що свідчить про слабку негативну лінійну залежність, тобто при зниженні рШКФ збільшується значення альбумінурії,  $p < 0,05$  (0,03). Відсоток виявленої ХХН у обстежених пацієнтів становив 62 %, 74 % з них хворіли на цукровий діабет 2-го типу та 89 % мали артеріальну гіпертензію.

39 пацієнтів (13 %) мали рШКФ більше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але при цьому САК становив більше 30 мг/г, що підтверджує необхідність проведення аналізу на співвідношення альбуміну до креатиніну, не дивлячись на збережену фільтраційну

функцію нирок. Тож, ХХН було діагностовано у 186 (62%) обстежених пацієнтів.

Отже, опираючись на дані наукової літератури та власний практичний досвід, можемо стверджувати, що вимірювання співвідношення альбуміну до креатиніну та розрахунок ШКФ є важливим інструментом для своєчасної діагностики ХХН, моніторингу ефективності лікування та визначення динаміки стану нирок у пацієнта. Завдяки ранній діагностиці ХХН можливо приймати необхідні заходи для уповільнення чи навіть призупинення прогресування захворювання. Також, можливо покращити прогноз та якість життя пацієнтів, своєчасно застосувавши нефропротекторні препарати, такі як іНЗКТГ-2, що має медичне, соціальне та економічне значення.

## Література

- Centers for Disease Control and Prevention Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021. <https://ncdd.cdc.gov/ckd/default.aspx> Accessed September 30, 2021.
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis*. 2023. Vol. 25, no. 2. P. 141–221. URL: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-2-141-221>
- Y. Lu et al. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine*. 2023. Vol. 102, no. 40. P. e35285. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035285>
- M. Oshima et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nature Reviews Nephrology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>
- Vasanth Rao et al. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. Vol. 13, no. 1. P. 754–762. URL: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.054>
- K. A. Mapuskar et al. Mitochondrial Oxidative Metabolism: An Emerging Therapeutic Target to Improve CKD Outcomes. 2023. Vol. 11, no. 6. P. 1573. URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061573>
- Roelofs, J.J.; Vogt, L. (Eds.) *Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects*; Springer: Cham, Switzerland, 2019; ISBN 978-3-319-93521-8.
- K. Matsushita et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015. Vol. 3, no. 7. P. 514–525. URL: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00040-6)
- B. C. Astor et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney International*. 2011. Vol. 79, no. 12. P. 1331–1340. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.550>
- R. T. Gansevoort et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney International*. 2011. Vol. 80, no. 1. P. 93–104. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.531>
- I. H. de Boer et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
- KANNEL W. B. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience. *Annals of Internal Medicine*. 1961. Vol. 55, no. 1. P. 33. URL: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>
- Kannel W. B., Schwartz M. J., McNamara P. M. Blood Pressure and Risk of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Diseases of the Chest*. 1969. Vol. 56, no. 1. P. 43–52. URL: <https://doi.org/10.1378/chest.56.1.43>
- Levy D. Left Ventricular Mass and Incidence of Coronary Heart Disease in an Elderly Cohort. *Annals of Internal Medicine*. 1989. Vol. 110, no. 2. P. 101. URL: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-2-101>
- J. Coresh et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019. Vol. 7, no. 2. P. 115–127. URL: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30313-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30313-9)
- Christofides E. A., Desai N. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Addressing the Barriers to Albuminuria Testing. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021. Vol. 12. P. 215013272110036. URL: <https://doi.org/10.1177/21501327211003683>
- P. A. McCullough et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Current Diabetes Reports*. 2010. Vol. 11, no. 1. P. 47–55. URL: <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0162-y>

18. K. R. Tuttle et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37, no. 10. P. 2864–2883. URL: <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
19. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis*. 2017. Vol. 19, no. 1. P. 22–206. URL: <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>
20. X. Lin et al. Elevated urine albumin creatinine ratio increases cardiovascular mortality in coronary artery disease patients with or without type 2 diabetes mellitus: a multicenter retrospective study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01907-3>
21. N. A. ElSayed et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes–2023. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 46, Supplement\_1. P. S191–S202. URL: <https://doi.org/10.2337/dc23-s011>
22. B. Bikbov et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10225. P. 709–733. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3)
23. K. Matsushita et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6>
24. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *International Journal of Clinical Practice*. 2007. Vol. 62, no. 1. P. 97–108. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x>
25. Gerstein H. C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2002. Vol. 18, S3. P. S82–S85. URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.285>
26. Bang C. N., Devereux R. B., Okin P. M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction – A LIFE review. *Journal of Electrocardiology*. 2014. Vol. 47, no. 5. P. 630–635. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003>
27. Girard L. Modern Management of Chronic Kidney Disease in T2MD: A Practical Overview for Primary Care Providers. *Canadian Primary Care Today*. 2023. URL: <https://doi.org/10.58931/cpct.2023.119>
28. P. Theofilis et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life*. 2023. Vol. 13, no. 2. P. 497. URL: <https://doi.org/10.3390/life13020497>
29. H. Akiyama et al. Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 14. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1111984>
30. M. Beles et al. Cardio-renal-metabolic syndrome: clinical features and dapagliflozin eligibility in a real-world heart failure cohort. *ESC Heart Failure*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14381>
31. J. J. Neumiller et al. Clinical Evidence and Proposed Mechanisms for Cardiovascular and Kidney Benefits from Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors. *European Endocrinology*. 2022. Vol. 18, no. 2. P. 106. URL: <https://doi.org/10.17925/ee.2022.18.2.106>
32. D. C. Wheeler et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020. Vol. 35, no. 10. P. 1700–1711. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
33. Jennifer E. Sprague, M.D., Ph.D. and Ana María Arbeláez, M.D. Glucose Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011 Sep; 9(1): p. 463–475.

## The role of the albumin-to-creatinine ratio in the diagnosis of diabetic kidney disease (literature review and own findings)

Saienko YA, Rebrova YE, Marushko YU, Mankovsky BM  
Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

### Abstract

Based on our own practical experience and data from scientific literature, we can assert that measuring the ratio of albumin to creatinine and calculating the glomerular filtration rate are important tools for the timely diagnosis of chronic kidney disease (CKD), monitoring treatment effectiveness, and determining the dynamics of a patient's renal condition. Early diagnosis of CKD allows us to take necessary measures to slow down or even halt the progression of the disease. By timely administering nephroprotective drugs, such as SGLT-2 inhibitors, we can improve the prognosis and quality of life for patients, which holds medical, social, and economic significance.

**Key words:** Albumin-to-creatinine ratio in urine, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors, dapagliflozin

## Коротка історія діабету Як відкривали інсулін



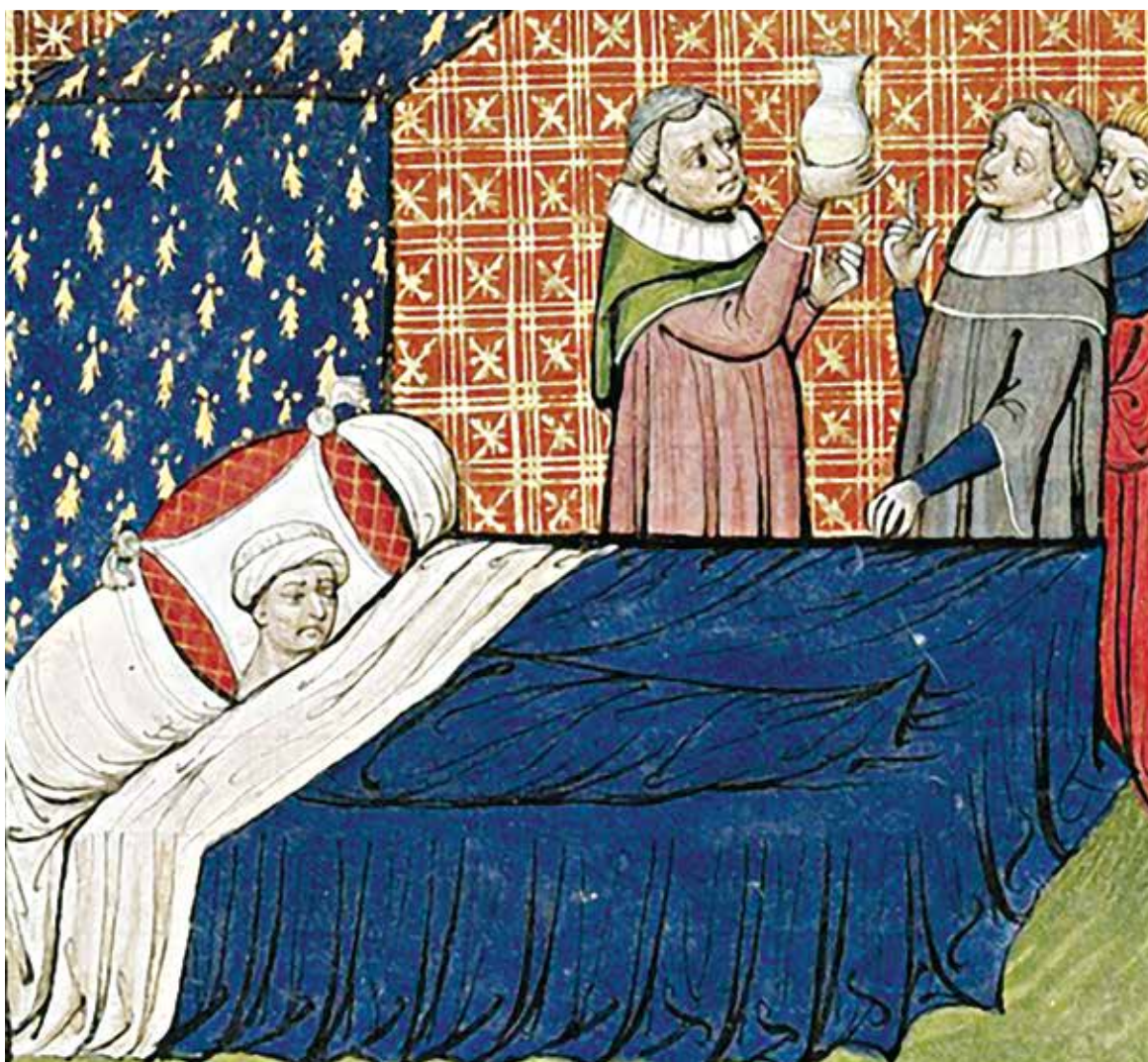
Ганс Гольбейн. Портрет англійського короля Генриха VIII (1540)

*Чи правда, що для постановки діагнозу діабету у пацієнта стародавні медики пробували людську сечу на смак? Чому хворі на діабет відчували себе краще, перебуваючи в обложеної фортеці? Як досліді над найкращими друзями людини допомогли у створенні штучного інсуліну?*

## Що це за хвороба?

Діабет — загальна назва захворювань, що характеризується рясним виділенням сечі. Походить від грецького дієслова διαβαίνω — «протікаю», «проходжу через». Слово διαβητης перекладається як циркуль, компас, тесля, сифон. Швидше за все, саме останнє значення вплинуло на появу медичного терміна, оскільки сеча надто швидко виділялася з організму. Розрізняють два типи діабету — першого та другого типу, а також такі види діабету, як глюкозо-фосфат-аміновий, нирковий, гестаційний діабет. Перші два види діабету пов'язані зі здатністю організму регулювати рівень глюкози у крові. Глюкоза — одне з

основних джерел енергії для людського організму. Щоб клітини «споживали» глюкозу та виробляли енергію, потрібен гормон під назвою інсулін. Якщо інсулін не виробляється або клітини організму перестають бути чутливими до інсуліну, то рівень глюкози в крові зростає. Організм намагається вивести зайву глюкозу через нирки, людина відчуває сильну спрагу та втому. Поступово ушкоджуються судини, нервова система, очі, будь-які рани гояться дуже повільно, і може настати діабетична кома. Без лікування все закінчується смертю. Хворі на цукровий діабет залежать від регулярних уколів штучного інсуліну, а хворі на нецукровий діабет — від дотримання суворої дієти та правильного способу життя.



Фрагмент мініатюри, на якому зображений прикутий до ліжка герцог Нормандії Іоанн, та лікарі, що досліджують його сечу (близько 1380–1400)

## Як пояснювали діабет у минулому?

Поняття «діабет» було введено давньогрецьким лікарем Аретеєм Каппадокійським (30–90 рр. н.е.). Він описав захворювання, симптомами якого були надмірна спрага, прискорене сечовипускання, втрата маси тіла:

*«Пацієнти без зупину виділяють воду безперервним потоком, як крізь відкриті водопровідні труби. Життя коротке, неприємне і болісне, спрага невтомна, прийом рідини надмірний і не пропорційний величезній кількості сечі, через ще більше сечовипускання. Якщо ненадовго вони відмовляються від прийому рідини, у них пересихає у роті, шкіра та слизові стають сухими; у пацієнтів відзначається нудота, вони збуджені і протягом короткого проміжку часу гинуть».*

Гален спробував максимально просто пояснити, чому це відбувається. Він зазначив, що діабет пов'язаний зі слабкістю нирок, і називав його «сечовий пронос». Цей термін закріпився у візантійських джерелах, які дотримувалися античної традиції.

В індійській медицині діабет теж міцно асоціювався з частим сечовипусканням. У 5–6 ст. до н.е. два відомі індійські медики Сушрута і Чарака описали кілька захворювань із загальною патологією, серед яких було «солодке сечовипускання», тобто сеча мала характерний солодкий присмак. Хворі до того ж страждали від сильної спраги та неприємного запаху з рота. До речі, уроскопія надовго закріпилася в середньовічній медицині (особливо європейській) як один із методів вивчення здоров'я пацієнта. Створювалися навіть цілі уроскопічні таблиці для лікарів, щоб орієнтуватись при діагностиці. Правда, тут відкривалася дорога різним проїдисвітам, які бажали нажитися на людських стражданнях і переконували, що за допомогою уроскопії можна виявити будь-яку хворобу та призначити правильне лікування. Нову інтерпретацію запропонував Парацельс (1493–1541). Він вивчав сечу пацієнтів, випаровуючи її до білого осаду. Щоправда, він припустив, що цей осад — сіль. Саме вона провокувала, на його думку, спрагу та прискорене сечовипускання. У 1670 році вчений з Оксфорду Томас Вілліс вперше в європейській медицині помітив, що в одних хворих, які страждають на поліурію, при-

смак сечі солодкий, а в інших — ні. З'ясувалося це прозаїчно — на деякі баночки з сечею зліталися мухи, інші були їм нецікаві. Лише майже через сто років у 1776 році Метью Добсон довів наявність глюкози в сечі і крові. Залишалося зрозуміти, що впливає на вміст глюкози в крові.

## Лікування

У різні часи діабет пропонували лікувати травами, кровопусканням чи опіумом. Обов'язковою була дієта. Ідея полягала в тому, щоб відновити втрачені при поліурії поживні речовини, тому їли не менше, а навпаки. Як неважко здогадатися, це призвело до ще більшої смертності. Наприклад, в XVII ст. лікарі нерідко рекомендували хворим на діабет їсти бекон. Були й інші крайнощі, коли призначали дієту, яка насправді означала напівголодне існування. Це теж швидко скорочувало тривалість життя.

Авіценна у X ст. докладно описав діабет у «Каноні лікарської науки». До звичних рис хвороби, таких як підвищений апетит і надмірне сечовипускання, Авіценна додав статево безсилля та описав виникнення гангрени. Він пропонував лікувати діабет за допомогою люпину, пажитника та куркуми. Примітно, що на мусульманському Сході з'явився перший окремий твір, присвячений діабету, його склав Абдул-Латиф ібн Юсуф аль-Багдаді на початку XII ст. в часи правління Династії Айюбідів. Абдул-Латиф ібн Юсуф аль-Багдаді. Трактат був витягом з творів античних і сирійських медиків із зауваженнями аль-Багдаді.

Незалежно від способів лікування, хворий на діабет після перших проявів хвороби вмирав протягом кількох років досить болісною смертю. Збереглося безліч описів симптомів, із якими жили хворі на діабет люди. Можна згадати хоча б англійського короля Генріха VIII (1491–1547), у якого вчені припускають наявність діабету за життя. В останні роки правління у нього розвинулася гангрена, він важив близько 160 кг і дуже мало та повільно пересувався. В інших пацієнтів на той час виявлялися і хвороби очей (аж до сліпоты), каміння в нирках і навіть запах ацетону з рота.



**Схелте Болстверт.** Лікування Інокентія Карфагенянина святим Августином (хворий страждає на гангрену). 1586

## Науковий прорив

У 1794 році Джон Пітер Франк описав цукровий діабет — *diabetes mellitus* (тобто медовий діабет) та *diabetes insipidus* (тобто нецукровий діабет). Він називав головною причиною захворювання зміни у крові. Щоправда, за кілька років до цього (1788 року) під час низки розтинів Томас Коулі помітив цікаві кореляції з формою підшлункової залози у хворих на діабет. Лише у 1848 році знову повернулися до зв'язку підшлункової залози та рівня глюкози в крові.

Одним із першопрохідників в дослідженні діабету був фізіолог Клод Бернар (1813–1878). Під час операції на шлунково-кишковому тракті собак він спробував перев'язати підшлункові протоки, що призвело до руйнування підшлункової залози.

Ще одне цікаве спостереження зробив у 1870 році французький лікар Апполінер

Бушар. Він зауважив, що хворі на діабет, що недоїдали під час облоги Парижа в ході франко-прусської війни 1870–1871 рр., чудесним чином стали почуватися краще, оскільки рівень глюкози в них знизився.

## Відкриття інсуліну

Пильне вивчення підшлункової залози належить Йозефу фон Мерінгу (1849–1908) та Оскару Мінковському (1858–1931). Після повного видалення підшлункової залози у експериментального собаки у нього розвинувся діабет: відзначалася наявність глюкози в сечі у поєднанні з поліурією, виражений голод, втрата маси тіла та астенія. Коли ж собаці пересадили невелику ділянку підшлункової залози, що залишилася, підшкірно в область передньої черевної стінки, то діабет перестав розвиватися. Цей факт остаточно підтвердив, що під-



шлункова залоза виробляє «щось», необхідне для регуляції вуглеводного обміну.

В 1893 році французький дослідник Едуард Лагесс локалізував джерело виділення. Він звернув увагу на невеликі клітинні утворення підшлункової залози, які відігравали важливу роль у процесі травлення. Ці скупчення були названі на честь їхнього першовідкривача, Пауля Лангерганса, «острівцями Лангерганса». Ще в 1869 році Пауль Лангерганс описав ці скупчення клітин, що відрізняються від основної тканини підшлункової залози.

Трохи пізніше (і майже одночасно) вчений із Франції Жан де Мейер та англійський вчений Едвард Шарпі-Шефер помітили, що острівці Лангерганса виділяють секрет — гормон, названий інсуліном (лат. *insula* — острів), що сприяє накопиченню глікогену у печінці.

З вивчення ролі підшлункової залози виникали ідеї, як можна змоделювати подібні органічні процеси. Джордж Людвіг Зуельцер виділяв із підшлункової залози кроликів, собак і телят екстракт, який ввели кільком хворим на діабет, один із яких знаходився у комі. На подив,

останній навіть прийшов до тями, але потім його здолали побічні ефекти — жар, слабкість, алергія.

Найважливішими виявилися дослідження румунського вченого Миколі Паулеску (1869–1931), які він проводив на хворому на діабет собаці. Чотирилапому пацієнту вводили сироватку із підшлункової залози іншого собаки. Цю сироватку Паулеску назвав «панкреїном».

Собака відчув себе краще, але Паулеску не опублікував своєчасно відкриття, тому Нобелівська премія пішла до інших вчених.

Група вчених з Торонто — професор Фредерік Бантінг та професор Джон Маклед, хімік Джеймс Колліп та аспірант Чарльз Бест — у 1921–1922 роках змогли не лише штучно синтезувати гормон інсулін, але й довести його дію. Спочатку вони діяли так само, як і Паулеску: пропонували заповнити нестачу гормону через споживання підшлункової залози або екстракту, виділеного з неї. Але це не дало ефекту, оскільки інсулін руйнувався раніше, ніж препарат потрапляв у організм.

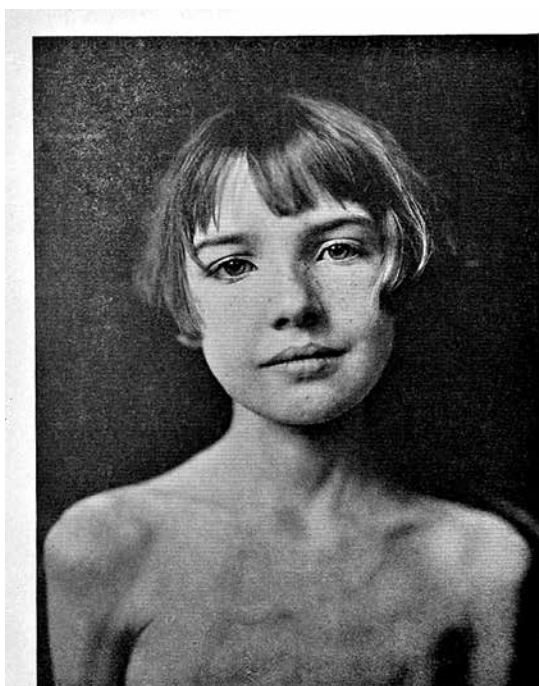


Чарльз Бест і Фредерік Бантінг із собакою, хворою на діабет. Фото Hulton Archive. Getty Images



LEONARD THOMPSON  
First patient to receive insulin in  
Toronto

Леонард Томпсон. Перший пацієнт, який отримав ін'єкцію інсуліну



Case VI

Before Insulin



Case VI

4 Mos. After

Дівчинка, хвора на діабет, до та після введення інсуліну. Welcome Collection

На нові експерименти їх підштовхнула стаття Мозеса Баррона, в якій було зазначено, що при перев'язаних підшлункових протоках острівці Лангерганса не руйнуються. Пізніше з'ясувалося, що можна отримувати екстракт підшлункової залози ще швидше і простіше, використовуючи плоди рогатої худоби, що недорозвилися, коли залоза вже функціонує, але ще не виробляє зовнішньосекреторні клітини. В цьому випадку нічого не потрібно перев'язувати.

Експерименти на собаках пройшли вдало, і вчені розпочали тестування на людях. На початку січня 1922 р. лікарі з Торонто ввели екстракт підшлункової залози 14-річному хлопчику з важким діабетом, Леонарду Томпсону. Ін'єкція сприяла лише невеликому зниженню рівня глюкози в крові та сечі, не вплинувши на клінічну картину, крім того, викликала утворення абсцесу, тобто гнійного запалення. Лікування негайно припинили.

Тоді до експерименту приєднався Джеймс Колліп, який запропонував удосконалити екстракт, зробивши його більш концентрованим. Леонарду зробили ще одну ін'єкцію, покращену. Результати не змусили на себе чекати: рівень

глюкози в крові впав до норми, а кетонурія зникла. Леонард Томпсон прожив на інсуліні ще тринадцять років і помер 20 квітня 1935 у віці 27 років від бронхопневмонії та інших ускладнень діабету.

Бантіngu та Маклауду було присуджено Нобелівську премію 1923 року з фізіо-



Перші комерційні ампули з інсуліном (1923)

логії та медицини. Беста у списку не було. Фредерік Бантінг був розлючений і навіть погрожував відмовитися від нагороди, але, прислухавшись до порад, не став робити цього. Він віддав половину отриманих ним грошей Чарльзу Бесту, голосно заявивши про внесок останнього у відкриття інсуліну. Саме Чарльз займався всією «фізичною роботою»: оперував тварин, запроваджував ін'єкції тощо. Маклауд зізнався, що Колліп зробив не менше для успіху експерименту, тому частину своєї винагороди передав йому. Так, ніхто з дійових осіб, які брали участь у створенні інсуліну, не був грошово обділений. Бажаючи, щоб якомога більше хворих на діабет могло полегшити своє життя, вчені продали патент на свій винахід за 1 символічний долар університету Торонто. Однак виробництво та розповсюдження інсуліну було надто дорогим, тому невдовзі університет продав патент фармацевтичним компаніям.

Визначилися два основні виробники — Lilly у Сполучених Штатах та NovoNordisk у Данії. У 1946 році співробітник NovoNordisk Ганс Христиан Хагедорн відкрив так званий нейтральний протамін Хагедорна (НПХ\_інсулін), і це дало можливість людям із цукровим діабетом отримувати менше ін'єкцій. Але цей винахід не міг задовольнити потреби в інсуліні, які швидко зростали. Очищати

екстракт свинячої підшлункової залози ставало дорого та довго. Це вимагало пошуку способів синтезувати препарат у лабораторії.

Проривом у цьому напрямі стало відкриття Фредеріка Сенгера у 1951 році — він розкрив амінокислотну послідовність людського інсуліну, за що у 1958 році отримав Нобелівську премію. Цей метод ще часто називають генно-інженерним інсуліном, вказуючи таким чином на спосіб його отримання.

З'явився рекомбінантний інсулін. Він виробляється штамами дріжджів, а також кишковими паличками, поміщеними в особливе живильне середовище. При цьому кількість отриманої речовини така велика, що можна повністю відмовитися від застосування препаратів, отриманих з органів тварин. В 1980-х роках стали з'являтися інсулінові помпи і шприц-ручки.

Сьогодні навіть говорять про можливість скасування ін'єкцій та перехід на таблетки. У 2019 році в США з'явилася інформація про те, що схвалено семаглутид у таблетках. Це зручно, оскільки позбавляє людину необхідності постійно брати з собою шприци і розчини для ін'єкцій.

*Підготувала Людмила Брязало  
за матеріалами: [https://qalam.global/  
articles/kratkaia-istoriia-diabeta](https://qalam.global/articles/kratkaia-istoriia-diabeta)*

# ТИЖНЕВИЙ курс D<sub>3</sub> в КАПСУЛІ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/01, UA/18050/01/02, UA/18050/01/03, від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Відеїн-KB - ТУ У 10.8-35251822-017:2020.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

# БІОХІМІКИ УДОСТОЇЛИСЯ НАГОРОДИ ЗА ВІДКРИТТЯ МОЛЕКУЛИ мРНК, ЩО ДАЛО ЗМОГУ РОЗРОБИТИ ЕФЕКТИВНІ ВАКЦИНИ ПРОТИ COVID-19

**Викладачі Університету Пенсільванії Каталін Каріко і Дрю Вайсман  
удостоєні Нобелівської премії з медицини за 2023 рік**

Рідко коли комітет з присудження Нобелівських премій з фізіології та медицини ухвалює рішення нагородити авторів нещодавніх наукових відкриттів, сенс яких зрозумілий більшості публіки. Цього року ця традиція поламана — нагороду здобули Каталін Каріко та Дрю Вайсман за дослідження молекул РНК, які сприяли розробці РНК-вакцин, що протидіють захворюванню на коронавірусну хворобу — COVID-19. Пандемія, про завершення якої нещодавно оголосила ВООЗ, торкнулася чи не кожної людини на Землі.

Коли Альфред Нобель склав свій знаменитий заповіт, він не розділив фізіологію (яка тоді включала чи не всі експериментальні біомедичні науки) та медицину, а нагороду вирішив надавати за найбільш корисне для людства відкриття. Утім науковці Каролінського інституту, а потім і Нобелівського комітету весь час були схильні нагороджувати науковців з галузей фундаментальних досліджень сутності організму, а не відкривачів методів лікування хвороб. Тому цьогорічне рішення є унікальним: нагороджені вчені вивчали фундаментальні механізми, які потім уможливили створення лікарських препаратів компаніями, де ці ж вчені працюють у керівних органах.

Хто ж ці лауреати? Каталін Каріко народилася в Угорській Народній Республіці, країні радянського блоку. Вона навчалася в Сегедському університеті та працювала в Біологічному дослідницькому центрі в Сегеді. У віці 23 років її завербувала угорська служба безпеки, а 1985 року, продавши автомобіль та купивши британські фунти на чорному ринку, Каталін з чоловіком та дитиною втекли з «комуністичного раю» до США. В Америці вона працювала в кількох лабораторіях, проте гранти було важко здобути, тому успіху талановита іноземка не мала. Лише 1997 року їй вдалося познайомитися з американцем Дрю Вайсманом, з яким знайшлися спільні інтереси: вони мріяли створити вакцини на базі матричних РНК. Каріко перейшла працювати до лабораторії Вайсмана в Пенсильванському університеті.

На той час існувало чимало традиційних вакцин проти багатьох вірусних хвороб, була переможена натуральна віспа, кардинально знижена захворюваність на поліомієліт і кір. Утім для низки захворювань традиційні вакцини, які склалися зі зруйнованих чи модифікованих вірусних частинок — збудників хвороб, були неефективними. Зокрема це стосувалося вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). ВІЛ уражає Т-лімфоцити, імунні клітини, які розпізнають інші інфіковані вірусом клітини. «А що буде, як навчити розпізнавати антигенні білки ВІЛ інші імунні клітини — дендритні клітини?» — запитали себе дослідники. Вони ввели до організму молекули матричної РНК, які кодують білки ВІЛ, проте імунні клітини знищували цю РНК. Спеціальні рецептори запускають механізм захисту

**Відкриття двох нобелівських лауреатів зіграли вирішальну роль у розробленні ефективних мРНК-вакцин проти COVID-19 під час пандемії, що почалася на початку 2020 року. Завдяки своїм революційним відкриттям, які докорінно змінили наше розуміння того, як мРНК взаємодіє з імунною системою, лауреати зробили внесок у безпрецедентно швидкі темпи розроблення вакцин під час однієї з найсерйозніших загроз здоров'ю людини в сучасну епоху.**





**Також швидко було впроваджено кілька інших вакцин проти SARS-CoV-2, створених за різними методиками, і загалом у світі було введено понад 13 млрд. доз вакцини COVID-19. Ці вакцини врятували мільйони життів і запобігли важким захворюванням у багатьох інших людей, дозволивши суспільству відкритися і повернутися до нормального життя.**



від чужорідних РНК, бо вона ж може бути вірусною. А в цьому випадку — вірусною і була! Тоді Каріко й Вайсман вирішили підгледіти в інших вірусів, як вони обходять цей захист. Виявляється, за мільйони років еволюції віруси знайшли спосіб. Матричні РНК складаються переважно з чотирьох азотистих основ: аденіна, гуаніна, цитозина та урацила. Проте РНК нашого організму також містять невелику кількість різноманітних «мінорних» основ, як, наприклад, метилцитозин чи псевдоурацил. Наш імунітет відрізняє за їх допомогою своє від чужого. Чи можна підробити «почерк» мінорних основ? Можна, і віруси це роблять. Каріко й Вайсман взялися модифікувати різні РНК за зразком вірусних — і в них вийшло створити чужорідні матричні РНК, які імунітет не міг відрізнити від власних.

Звідси вже йшла стежка до створення препаратів на основі РНК. І це не тільки відомі тепер усім вакцини. Це й РНК, які пригнічують ріст ракових клітин, і малі РНК, які рятують від рідкісних спадкових захворювань. Але, звичайно, Нобелівський комітет оцінив насамперед внесок у створення вакцин від SARS-Cov-2. Кілька патентів за авторством Каріко та Вайсмана, що описували модифікації нуклеїнових основ РНК, були куплені компаніями BioNTech та Moderna. На їх основі впродовж 2020 року ці компанії створили перші успішні мРНК-вакцини.

Каталін Каріко не залишилася в університетській науці: ще з 2013 року вона перейшла до тієї самої компанії BioNTech. Роки фінансової скрути для неї позаду. Тепер Каріко працює там на посаді віцепрезидентки з наукових досліджень. Тому для неї нагорода є визнанням всебічної діяльності: вона пройшла весь шлях від ідеї, перших дослідів, розробки технології до її триумфального впровадження. Дрю Вайсман і досі професор у Пенсильванському університеті — і його п'ятий нобелівський лауреат, який працює там на момент нагородження. Університет виділяє величезні гроші на дослідження й має результат: за 2018 рік на дослідницькі цілі було виділено понад 1,4 мільярда доларів. (Ніхто не хоче порівняти з бюджетом на науку в Україні? Спробуйте). Вайсман також діяв в інтересах небагатих країн Південно-Східної Азії під час пандемії, допомагаючи їм розробляти власні вакцини.

А що ж самі вакцини? Попри чутки та вигадки, кампанія щеплень проти коронавірусної хвороби — 2019 стала унікально успішною. Уперше вакцини було розроблено за 7–8 місяців. Уперше були щеплені мільйони людей уже під час світової епідемії — пандемії. Вакцини були визнані одними з найбільш безпечних у історії, побічних подій було дуже мало. мРНК-вакцини вдалося зробити досить дешеви: із запланованих 50 доларів за ін'єкцію компанії Moderna вдалося знизити ціну до 15. Масштаби вакцинації були безпрецедентними: щеплення отримали сотні мільйонів людей. Лише з початку вакцинації до кінця червня 2022 року й лише в ЄС було використано понад 800 мільйонів доз РНК-вакцин Pfizer/BioNTech та Moderna.

Отже, можна бути впевненими, що на цей рік Нобелівський комітет не будуть критикувати за вибір. Тут є все, чого хотів Альфред Нобель: відкриття, велика користь для людства та результати, які багато людей відчули якщо не в цьому, то принаймні в минулому та позаминому роках. А майбутнє РНК-терапії теж обіцяє чимало допомоги тим хворим, що її потребують.

**Підготувала Людмила Брязкало за матеріалами:**  
<https://kunsht.com.ua/articles/nobelivka-2023-fiziolohiia-abo-medysyna-efektyvni-vaktsyny-proty-kovidu>

НАВЧАЙТЕСЬ У КРАЩИХ



Борис Маньковський,  
Модератор КЕН, професор,  
член-кореспондент НАМН України,  
завідувач кафедри діабетології  
НМАПО імені П. Л. Шупика

ТРАДИЦІЯ БУТИ ПЕРШИМИ



КЛУБ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ  
НОВАЦІЙ



[www.diabetes-ukraine.org.ua](http://www.diabetes-ukraine.org.ua)