

НОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ FDA ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ НИРКОВОЮ ФУНКЦІЄЮ

Відомо, що ще з 1995 р. протипоказанням до застосування метформіну, яке значно обмежувало використання цього препарату, було підвищення рівня креатиніну більше 1,4 мг/дл для жінок і 1,5 мг/дл для чоловіків. Наразі FDA дозволяє призначати метформін пацієнтам із швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) більше 45 мл/хв/1,73 м², продовжувати прийом

препарату пацієнтам із ШКФ 30–45 мл/хв/1,73 м² та відміняти у випадках зниження ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м². Рекомендовано визначати ШКФ усім пацієнтам перед призначенням метформіну, повторювати таке визначення щорічно, а в групах високого ризику прогресування хвороби нирок – частіше.

За матеріалами 1. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. – April 8, 2016. – online access: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>. 2. New FDA. Recommendations for Metformin Use in Patients With Reduced Renal Function / J.S. Berns // *Medscape Nephrology*. – May 20, 2016. – online access: http://www.medscape.com/viewarticle/863330?nlid=105430_435&src=WNL_mdpmplsf_160524_mscpedit_diab&uac=113819EJ&spon=22&implID=1107257&faf=1.

ДОДАВАННЯ ІНГІБІТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-4 ДО СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ (СС) ТА РИЗИК ГІПОГЛІКЕМІЇ

Група французьких та італійських вчених провела мета-аналіз і систематичний огляд плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, що включали принаймні 50 хворих на цукрових діабет, які отримували препарати дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та сульфонілсечовини (СС) одночасно, щоб оцінити ризик виникнення гіпоглікемії. У роботу було включено 10 трайлів із загальною кількістю 6546 пацієнтів (4020 з них отримували ДПП-4 і СС, а 2526 – плацебо і СС). Ризик виникнення гіпоглікемії був оцінений у 1,52 (95% довірчий

інтервал 1,29–1,8). Проведення субгрупового аналізу не виявило різниці у виникненні гіпоглікемії між групами з великими та малими дозами ДПП-4. Підсумовуючи, автори наголошують, що додавання ДПП-4 до СС збільшує ризик виникнення гіпоглікемії на 50% та призводить до виникнення одного додаткового випадку гіпоглікемії для кожних 17 пацієнтів за перші 6 місяців лікування. Отримані дані свідчать про необхідність зменшення дози СС у випадках додавання ДПП-4 для мінімізації кількості випадків гіпоглікемії.

За матеріалами *Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis* / F. Salvo, N. Moore, M. Arnaud [et al.] // *BMJ*. – 2016. – Vol. 353, № i2231. – online access: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2231/>

КОМІТЕТ FDA ПОГОДЖУЄ ДВІ ФІКСОВАНІ КОМБІНАЦІЇ АНАЛОГУ ГЛІКАГОНПОДІБНОГО ПЕПТИДУ 1 ТИПУ З ІНСУЛІНОМ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Одразу дві фармакологічні компанії отримали погодження від FDA щодо запуску у виробництво фіксованої комбінації препарату глікагонподібного пептиду 1 типу (ГПП-1) з інсуліном. Це стосується поєднання Лантусу з Ліксумією від компанії Sanofi, яке рекомендують додавати до дієти і фізичного навантаження у хворих цукровим діабетом 2 типу. Зауваження від відповідального комітету стосувалися ручки-інжектора та кратності введення препарату, адже фармкомпанія наголошує на необхідності введення препарату 1 раз на день. Для ін'єкцій Sanofi запропонувала використовувати вже добре відому ручку SoloStar, вміст якої матиме дві різні комбінації. Ручка А призначається для пацієнтів, які не використовували інсулін попередньо, і містить суміш з концентрацією 2:1. Це дозволяє вводити інсулін гларгін у дозі від 10 до 40 ОД, а ліксенатид – у дозі від 5 до 20 мкг. Ручка Б містить розчин у співвідношенні 3:1 з можливістю

введення від 30 до 60 ОД інсуліну гларгін та від 10 до 20 мкг ліксенатиду. Деякі спеціалісти передбачають виникнення певної плутанини як серед пацієнтів, так і серед лікарів щодо дозування цього препарату, який випускатиметься під назвою iGlarLixi. Щодо ефективності такої комбінації, то додавання ГПП-1 до гларгіну призведе до додаткового зниження глікованого гемоглобіну на 0,6%, а також буде асоціюватися із зниженням маси тіла на 0,7 кг за 3 роки.

Інша схвалена комбінація належить компанії NovoNordisk і містить інсулін деглюдек та агоніст ГПП-1 ліраглутид, а також має ті самі показання до призначення, що й попередня. Даний препарат вже зареєстрований у Європі під назвою Xultophy. Така комбінація асоціюється із зменшеною потребою у базальному інсуліні та зниженням маси тіла, а її ефективність буде доведена під час декількох трайлів з окремим порівнянням деглюдеку і ліраглутиду.

За матеріалами http://www.medscape.com/viewarticle/863792?nlid=105587_3044&src=WNL_mdplsnews_160527_mscpedit_diab&uac=113819EJ&spon=22&implID=1110151&faf=1.

Підготувала канд. мед. наук. М.С. Черенько

Дата надходження до редакції 11.05.2016 р.

ДРУЗІВ ІНСУЛІНУ ПОБІЛЬШАЛО: ОСТЕОКАЛЬЦИН – НОВИЙ АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ГОРМОН

Початком дослідження гормональної функції остеокальцину вважається серпень 2007 р., коли N.K. Lee і його колеги з медичного центру Колумбійського університету (США) виявили нову надзвичайно важливу функцію остеокальцину як гормону, який бере участь в енергетичному обміні (N.K. Lee, 2007). Автори показали, що в експерименті дефіцит остеокальцину призводить до зниження секреції інсуліну й адипонектину, розвитку резистентності до інсуліну, підвищення рівнів глюкози в сироватці і ступеня ожиріння. Це було першим експериментальним доказом того, що скелет може регулювати енергетичний обмін.

Під час експерименту виявилось, що в мишей без експресії гена остеокальцину розвивається цукровий діабет, тварини мають меншу масу β -клітин, аж поки зворотне збільшення активності остеокальцину не призведе до росту проліферації β -клітин і відновлення адекватного вмісту інсуліну. Ці результати поставили нові питання: чому специфічний для кісткової тканини гормон регулює енергетичний обмін, і яка користь гормону від проліферації β -клітин і секреції інсуліну?

На сьогодні відомо, що остеокальцин є матрицею білка кістки та пов'язаний з декількома гормональними впливами на енергетичний обмін та метаболізм глюкози. Досліди на тваринах продемонстрували, що остеокальцин виділяється в кров і чинить біологічний вплив на β -клітини підшлункової залози та жирову тканину. Гормонально активною ізоформою остеокальцину є так званий надкарбоксілований остеокальцин, що стимулює секрецію інсуліну, підвищує чутливість до нього в жировій тканині та м'язах. Інсулін і лептин, у свою чергу, впливають на кісткову тканину, модулюючи секрецію остеокальцину в традиційному механізмі зворотного зв'язку, який наділяє скелет функцією справжнього ендокринного органу. Існує необхідність подальших досліджень для з'ясування ролі остеокальцину в регуляції рівня глюкози та енергетичного метаболізму в організмі людини, а також його потенційних терапевтичних наслідків при лікуванні хворих на цукровий діабет, ожиріння та метаболічний синдром

За матеріалами 1. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borba VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):444-51. 2. Lee NK., Sowa H, Hinoi E et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cel.* 2007 130(3):456-469.

Підготував проф. М.Л. Кирилюк

Дата надходження до редакції 19.05.2016 р.

НОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

У травні 2016 р., ендокринологічне товариство США оприлюднило оновлені рекомендації з діагностики та лікування первинного гіперальдостеронізму (ПГА), які потребують розширеного скринінгу ПГА. Рекомендації опубліковані в травневому номері журналу з клінічної ендокринології та обміну речовин.

«В останні 8 років ми наголошували, що ПГА, незважаючи на значну поширеність, часто не діагностується та не лікується», – зазначив у Medscape Medical News доктор медичних наук, доктор філософії з Хадсонського інституту медичних досліджень в Clayton (Австралія) John W. Funder, головний автор попередніх та оновлених рекомендацій. Пацієнти з ПГА мають в 12 разів вищий ризик розвитку фібриляції передсердь, в 4 рази – нефатального серцевого нападу та шестикратне збільшення ризику розвитку інсульту порівняно з відповідно підібраними за віком, статтю, наявною гіпотензивною терапією пацієнтами. Цілеспрямоване лікування є дуже важливим для цих хворих, пояснює д-р Funder: «Ці принципи відрізняються від тих, які були опубліковані в 2008 році. ПГА визнаний проблемою суспільної охорони здоров'я, яка потребує належних зусиль для подолання».

Вирішальне значення має визначення груп ризику для проведення цілеспрямованого скринінгу. Однобічні альдостероми або двобічні гіперплазії надниркових залоз (НЗ) складають 95% всіх випадків ПГА. Хто ж має бути обстежений?

Ендокринологічне товариство рекомендує скринінг ПГА для пацієнтів, які відповідають наступним критеріям:

- 1) хворі з артеріальною гіпертензією (АГ) (>140/90 мм рт.ст.) та гіпокаліємією;
- 2) пацієнти з АГ та обструктивним апное під час сну;
- 3) пацієнти з резистентною АГ (тиск вище 150/100 мм рт.ст., що не контролюється трьома звичайними антигіпертензивними препаратами);
- 4) пацієнти з АГ, які контролюють свій артеріальний тиск за допомогою чотирьох та більше антигіпертензивних препаратів;

5) пацієнти з АГ та інциденталомою НЗ;

6) пацієнти, в яких АГ розвинулася в молодому віці (<40 років), а також з обтяженим сімейним анамнезом раннього початку АГ або інсульту в молодому віці;

7) пацієнти, які мають родичів першої лінії з АГ та діагнозом ПГА.

Для скринінгу ПГА як первинний тест рекомендують визначення співвідношення альдостерону до реніну плазми (АРС). «Попри те, що АРС у світі є визнаним скринінговим тестом, існує різниця в інтерпретації результатів, – розповідає д-р Funder. – Нерідко вдаються до повторення тесту. Якщо в пацієнта буде позитивний альдостерон-реніновий тест на ПГА, він повинен пройти ще й підтверджуючі тести. Рекомендується обрати один із шести доступних у світі, проте жоден з тестів не є «золотим стандартом».

Відповідно до директиви, всі пацієнти з діагнозом первинного гіперальдостеронізму мають бути обстежені за допомогою комп'ютерної томографії надниркових залоз для скринінгу адренокортикальної аденоми чи карциноми. Пацієнти з ПГА також повинні пройти діагностичні проби щодо латералізації процесу, щоб визначити, пов'язаний первинний гіперальдостеронізм з однією чи двома НЗ, які виробляють надлишок альдостерону. Дослідження передбачає визначення співвідношення альдостерону та кортизолу в пробі крові з кожної вени НЗ і нижньої порожнистої вени.

Лапароскопічна адреналектомія є методом вибору при лікуванні хворих з однобічним ураженням НЗ. «Однак деяким пацієнтам може бути протипоказана операція, і не всі можуть пройти діагностику щодо латералізації процесу через високу вартість процедури. В таких випадках застосовують лікування за допомогою антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів (препаратів, які протидіють впливу альдостерону) в комбінації з іншими ліками, якщо це необхідно. Це унеможлиблює ситуацію, коли хворі з ПГА не отримують лікування при неконтрольованому високому артеріальному тиску», – зазначив д-р Funder.

За матеріалами Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016, 101 (5): 1889-916

Підготувала канд. мед. наук Л.В. Щекатурова

Дата надходження до редакції 25.05.2016 р.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВУ ПРИ ХВОРОБІ ГРЕЙВСА РЕЗУЛЬТАТИ СИСТЕМАТИЧНОГО ОГЛЯДУ І МЕТА-АНАЛІЗУ

Для визначення можливостей і перспектив проведення терапії хворих на гіпертиреоз Грейвса важливо визначити чинники ризику, які прогнозують рецидив після першого циклу стандартної тиреостатичної терапії.

Було проведено систематичний огляд і мета-аналіз для вивчення предикторів ризику рецидиву після першого курсу лікування з використанням стандартної тиреостатичної терапії у пацієнтів з гіпертиреозом унаслідок хвороби Грейвса.

Ресурси. Проведено пошук в базах публікацій PubMed, EMBASE і Cochrane контрольованих випадків, контрольованих і рандомізованих контрольованих досліджень з аналізом факторів ризику розвитку рецидиву після лікування СТТ. Кінцевою точкою до кінця спостереження був рецидив захворювання.

Аналіз даних. Було вивчено 54 дослідження за участю 8206 пацієнтів. Більшість досліджень були невеликими з ризиком відхилень від помірного до високого. Генетичні дані були оцінені лише якісно. Кількісно було оцінено 31 дослідження. У

4398 пацієнтів відбувалось всього 2053 рецидиви. За результатами мета-аналізу випадкових ефектів (стандартизована середня різниця – Hedges'g; 95% ДІ), значну прогностичну цінність показали такі показники, як офтальмопатія (1,16; 1,08; 1,25), зоб (0,18; 0,07; 0,30), куріння (1,13; 1,02; 1,25), об'єм щитовидної залози за даними сонографії (-0,58; -0,90; -0,18), вільний Т4 (-0,16; -0,28; -0,05), загальний Т3 (-0,25; -0,46; -0,04), антитіла до рецепторів ТТГ (-0,33; -0,62; -0,04), ТТГ-зв'язуючий інгібуючий імуноглобулін (ТВІІ) (-0,36; -0,63; -0,09), тиреостимулюючі антитіла (ТSAb) (-0,26; -0,45; -0,06). Не визначено впливу таких чинників, як статеві належність (відсутня різниця частоти рецидивів в осіб чоловічої (1,08; 1,0; 1,18) та жіночої статі (0,98, 0,93, 1,02)), вік хворих (0,14; -0,07; 0,35) і вміст загального Т4 (0,04; 0,23; 0,31).

Висновки. Даний аналіз показав кілька факторів ризику для прогнозування рецидиву при хворобі Грейвса, які можуть бути об'єднані в шкалу ризику. Перспективні дослідження повинні оцінити прогностичну точність такої шкали для прийняття рішень щодо лікування.

За матеріалами Endocrine Abstracts (2016) 41 OC4.5 | DOI:10.1530/endoabs.41.OC4.5

Підготувала д-р мед. наук Н.Б. Зелінська

Дата надходження до редакції 11.05.2016 р.