

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА



Т. М. Тихонова, Н. Є. Барабаш

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Довідник у 4 томах

ТОМ 1
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Електронне видання

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Довідник у 4 томах

Том 1

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Електронне видання

Харків – 2024

УДК 616.43-085(035)
Т46

Рецензенти:

Місюра К. В. – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»;

Корж О. М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету

*Затверджено до розміщення в мережі Інтернет рішенням Вченої ради
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
(протокол № 3 від 4 березня 2024 року)*

Тихонова Т. М.

Т46 Фармакотерапія захворювань внутрішніх органів : довідник у 4-х томах. Том 1. Ендокринологія [Електронне видання] / Т. М. Тихонова, Н. Є. Барабаш. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2024. – (PDF 140 с.)

ISBN 978-966-285-786-3

У довіднику в алфавітному порядку представлено інформацію щодо лікування основних ендокринних захворювань відповідно до сучасних міжнародних та вітчизняних протоколів. По кожній нозології надана коротка інформація щодо захворювання і ретельно розписані методи лікування, препарати, що використовуються, зі схемами призначення та дозами, надані алгоритми дій при тих чи інших патологіях. Також наведені етапи допомоги хворим з невідкладними станами при ендокринних захворюваннях.

Для студентів старших курсів медичних факультетів ЗВО, лікарів-інтернів, лікарів терапевтичних спеціальностей.

URI <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/18899>

УДК 616.43-085(035)

ISBN 978-966-285-786-3

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2024

© Тихонова Т. М., Барабаш Н. Є., 2024

© Пруднік Н. Є., макет обкладинки, 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
1. АКРОМЕГАЛІЯ (ГІГАНТИЗМ)	7
2. ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ	15
3. ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНІ СТАНИ	22
4. ГІПОГОНАДИЗМ	29
5. ГІПОПАРАТИРЕОЗ	37
6. ГІПОТИРЕОЗ	46
7. ЙОДОДЕФІЦІТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	50
8. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ	54
9. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ	61
9.1. Гіперкальціємічний гіперпаратиреоїдний криз	61
9.2. Гіпокальціємічний криз	61
9.3. Гостра надниркова недостатність (наднирковий криз)	64
9.4. Гострі ускладнення цукрового діабету	66
9.4.1. Гіперосмолярний гіперглікемічний стан. Гіперосмолярна гіперглікемічна кома	66
9.4.2. Гіпоглікемічний стан. Гіпоглікемічна кома	68
9.4.3. Діабетичний кетоацидоз і кетоацидотична кома	71
9.4.4. Молочнокислий ацидоз (лактацидоз, лактатацидоз). Лактатацидотична кома	75
9.5. Тиреотоксичний криз	76
10. НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	79
11. СИНДРОМ ТА ХВОРОБА ІЦЕНКА-КУШИНГА	83
12. ТИРЕОТОКСИКОЗ	89
13. ХРОНІЧНА НАДНИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ	100
14. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	106
14.1. Цукровий діабет 1 типу	106
14.2. Цукровий діабет 2 типу	112
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
аГПП-1	– агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
АКТГ	– адренкортикотропний гормон
АССЗ	– атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
АТ	– артеріальний тиск
в/в	– внутрішньовенно
в/м	– внутрішньом'язово
ГК	– глюкокортикоїди
ГНН	– гостра надниркова недостатність
ГПП	– глюкагоноподібний пептид
ДГЕА	– дегідроепіандростерон
ДПП	– дипептидилпептидаза
ЕКГ	– електрокардіограма
іДПП-4	– інгібітори дипептидилпептидази-4
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФР-1	– інсуліноподібний фактор росту 1 типу
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НЗКТГ	– натрійзалежний котранспортер глюкози
ОТТГ	– оральний тест толерантності до глюкози
п/ш	– підшкірно
ПТГ	– паратиреоїдний гормон (паратгормон)
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинне захворювання
СТГ	– соматотропний гормон
ТЗ	– тироксин
Т4	– трийодтиронін
ТГ	– тригліцериди

ТЗД	– тiazолідиндіони
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХНН	– хронічна надниркова недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЦК	– цукор крові
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
HbA _{1c}	– глікозильований гемоглобін

ВСТУП

Однією з найважливіших проблем внутрішньої медицини після встановлення діагнозу хворому є призначення адекватного лікування з урахуванням появи нових препаратів, особливостей перебігу захворювання, а також наявності супутньої патології у конкретного пацієнта. Питання вибору того чи іншого лікарського засобу, схеми лікування та дозування виникають у кожного лікаря. Водночас, міжнародні та вітчизняні протоколи ведення хворих при тому чи іншому захворюванні регулярно переглядаються із внесенням певних змін, іноді суттєвих. Стежити за цими змінами та враховувати їх у своїй роботі лікарю доволі складно.

Це сприяло виникненню ідеї видання довідника, де були б акумульовані сучасні підходи до лікування терапевтичної патології.

Наш колектив розпочав роботу зі створення чотирьохтомного довідника з фармакотерапії захворювань внутрішніх органів. Тут буде міститись уся сучасна та необхідна інформація щодо медикаментозного лікування терапевтичних хворих. До видання увійдуть такі розділи терапії: ендокринологія, ревматологія, гематологія, кардіологія, нефрологія, гастроентерологія. Перший том, який ви тримаєте у руках, присвячений лікуванню ендокринних захворювань. Кожний розділ довідника присвячений окремій нозології та розпочинається зі стислого опису патології. Далі ретельно викладена інформація щодо її лікування.

При виборі виду друкованої роботи ми зупинились саме на довіднику, оскільки намагались викласти інформацію максимально структуровано і зрозуміло, а розташування нозологій за алфавітом дозволяє і студентові, і лікареві швидко знайти потрібну тему.

Ми будемо вдячні за зауваження та пропозиції щодо цього видання, якщо такі будуть.

Автори Тетяна ТИХОНОВА та Надія БАРАБАШ

1. АКРОМЕГАЛІЯ (ГІГАНТИЗМ)

Акромегалія – це нейроендокринне захворювання, яке обумовлено гіперпродукцією соматотропного гормону (СТГ) в осіб із завершеним фізіологічним зростанням та характеризується патологічним диспропорціональним періостальним зростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, порушенням функціонального стану серцево-судинної, дихальної системи, різних видів обміну речовин.

Якщо гіперпродукція СТГ спостерігається у дітей та підлітків, у яких відкриті зони росту в кістках, розвивається гігантизм.

До маніфестації акромегалії призводить низка етіологічних чинників, а саме:

1. Аденома гіпофіза (99 %):
 - макроаденома,
 - мікроаденома.
2. Підвищена секреція СТГ-релізинг гормону:
 - ендокраніальна пухлина (гамартома, гангліоцитома),
 - карциноїд органів грудної порожнини,
 - карциноїд органів черевної порожнини.
3. Ектопічна продукція СТГ:
 - пухлина панкреатичних островців,
 - пухлина легень,
 - пухлина середостіння,
 - пухлина глоткового та сфероїдального синусів.

Лікування акромегалії, відповідно, залежить від причини її розвитку.

Мета лікування акромегалії:

1) видалення або контроль росту пухлини, що призвела до гіперпродукції СТГ, запобігання локальному мас-ефекту (здавленню прилеглих тканин), який спостерігається переважно при макроаденомах за рахунок поширення пухлини за межі турецького сидла з подальшою компресією перехресту зорових нервів: зазначене призводить до звуження полів зору, деколи розвиваються симптоми гіпопітуїтаризму, рідше – ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску та головний біль;

2) досягнення гормональної ремісії (нормалізація рівнів інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) та СТГ);

3) усунення чи полегшення симптоматики;

4) запобігання супутнім захворюванням і/або поліпшення їх перебігу;

5) підвищення якості та подовження життя.

Методи лікування акромегалії та гігантизму умовно розподіляються на 3 групи (рис. 1.1).

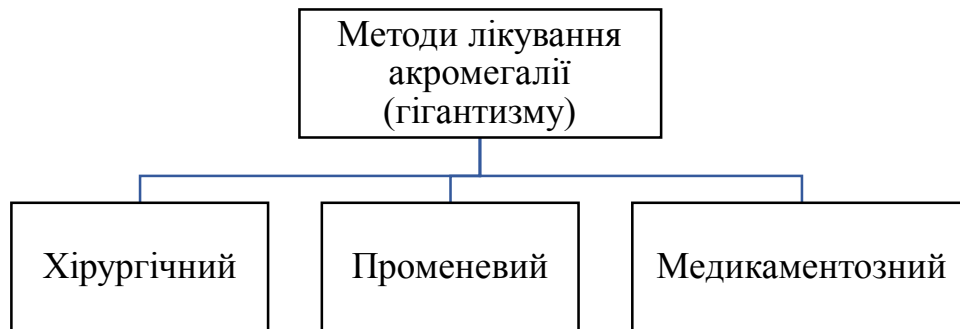


Рис. 1.1. Методи лікування акромегалії (гігантизму)

При виборі методу лікування враховуються такі фактори:

- розміри та характер зростання аденоми;
- вік хворого;
- бажання хворого;
- наявність важких супутніх соматичних порушень;
- ступінь функціональної активності аденоми;
- стан зору.

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування є методом вибору при лікуванні акромегалії (гігантизму), тобто вважається, що, за можливості, всі хворі на акромегалію повинні бути прооперовані.

Використовують переважно трансфеноїдальну аденомектомію (при ендокраніальній локалізації пухлини). Перевагою методу є швидкість настання ефекту та вплив на першопричину захворювання.

Хірургічне лікування призводить до ремісії хвороби в 50 % випадків, що багато в чому залежить від своєчасності проведення операції.

В першу добу після операції монітують базальний рівень СТГ: якщо він < 2 нг/мл, це вважається предиктором довгострокової ремісії. На 7–10 добу після операції, а також через 12 тижнів визначають рівень СТГ в динаміці орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ): якщо він < 1 нг/мл, стан хворого розцінюється як ремісія.

Дослідження рівня ІФР-1 проводять через 12 тижнів після операції: якщо він залишається підвищеним, його визначають повторно через 9–12 тижнів, перш ніж змінювати тактику ведення (можлива відстрочена нормалізація). Контрольна магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку проводиться не раніше, ніж через 12 тижнів, оптимально – через 6 місяців після операції.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, післяопераційне ведення хворих має включати моніторування (протягом 2 тижнів) електролітних порушень та добового діурезу у зв'язку з можливим розвитком нецукрового діабету або синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону. Після аденомектомії у ранньому післяопераційному періоді також пропонується контроль функції наднирників, щитоподібної і статевих залоз для своєчасного виявлення порушень тропної функції гіпофізу, та у разі встановлення вторинної гіпофункції будь-якої залози – призначення відповідної замісної терапії.

Повторне хірургічне лікування проводиться вкрай рідко. При недосягненні клініко-лабораторної ремісії акромегалії використовуються альтернативні методи лікування.

Променева терапія

Показання до застосування променевої терапії:

1. Наявність залишкової пухлинної маси після оперативного втручання.
2. Неможливість проведення медикаментозної терапії.

Використовуються 2 основні типи променевого лікування:

1. Фракційна радіотерапія в дозі 160–180 рад 4–5 разів на тиждень протягом 5–6 тижневого періоду в сумарній дозі 4500–5000 рад. Строки настання ремісії після даного виду променевої терапії – від 5 до 20 років.
2. Стереотаксична радіохірургія:
 - а) гама-ніж,
 - б) кібер-ніж,
 - в) лінійний прискорювач із застосуванням високоенергетичних фотонів.

Перевагу слід віддавати стереотаксичному методу лікування, оскільки він дає можливість направити одночасно дуже велику дозу опромінення на чітко окреслену ділянку (з великою точністю), що значно зменшує кількість ускладнень і підвищує ефективність променевої терапії. Терміни настання ремісії при проведенні стереотаксичної радіохірургії – від 2 до 7 років

Протипоказанням для проведення променевої терапії є розташування аденоми ближче ніж 5 мм до перехрестя зорових нервів, особливо при наявності дефектів полів зору, оскільки після опромінення виникає набряк, здатний посилювати наявні порушення зору.

З огляду на відстрочений ефект променевої терапії після її проведення всі хворі потребують призначення медикаментозного лікування на тривалий період часу. 1 раз на 6–12 місяців рекомендовано скасовувати додаткову медикаментозну терапію на термін 1–3 місяці з метою визначення, чи не настала ремісія захворювання (за рівнем СТГ та ІФР-1). При досягненні нормального показника ІФР-1 терапія скасовується на термін до 6 місяців з повторним дослідженням рівнів СТГ та ІФР-1.

Медикаментозна терапія

Медикаментозна терапія рекомендована:

- за неефективності хірургічного та променевого лікування (відсутність клініко-гормональної ремісії);
- за умов неоперабельності пухлини;
- при відмові пацієнта від оперативного втручання;
- після променевої терапії для усунення симптомів у період до настання ремісії (зважаючи на відстрочений ефект);
- для передопераційної підготовки: для зменшення розмірів пухлини, для усунення метаболічних розладів і зменшення операційних ризиків.

Для медикаментозного лікування акромегалії використовують 3 групи препаратів:

- аналоги соматостатину (ліганди соматостатинових рецепторів);
- агоністи дофаміну;
- блокатори (антагоністи) рецепторів гормону росту.

Першою лінією терапії є **аналогі соматостатину** I покоління (октреотид, ланреотид). Аналогі соматостатину знижують секрецію СТГ аденомою гіпофіза, зменшуючи тим самим рівень ІФР-1 і завдяки цьому контролюючи симптоми хвороби. У 30 % хворих дана група препаратів здатна зменшувати розміри пухлини. Характеристика препаратів групи аналогів соматостатину представлена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Характеристика аналогів соматостатину

Група препаратів	Аналоги соматостатину (ліганди соматостатинових рецепторів)			
	Короткої дії	Подовженої дії		
Представник групи	Октреотид	Октреотид LAR	Ланреотид депо/аутожель	Пасіреотид
Форма випуску	Розчин для ін'єкцій 0,05 мг та 0,1 мг ампули по 1 мл	Мікросфери для приготування суспензії для ін'єкцій 20 мг та 30 мг з розчином у шприці 2 мл	Порошок для суспензії для ін'єкцій з пролонгованим вивільненням, розчин для ін'єкцій 60 мг, 90 мг, 120 мг	Розчин для ін'єкцій по 1 мл: 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,9 мг/мл
Особливості призначення	Підшкірно (п/ш) 2–3 рази на добу	Глибоко внутрішньо-м'язово (в/м) 1 раз на 4 тижні	П/ш 1 раз на 28, 42 або 56 днів	П/ш 2 рази на добу

Продовження табл 1.1

Найчастіші побічні ефекти	<ol style="list-style-type: none">1. З боку шлунково-кишкового тракту: спазми в животі, метеоризм, діарея, жовчно-кам'яна хвороба.2. Шкірні реакції: подразнення шкіри та біль у місці ін'єкції, оборотне випадіння волосся.3. Гіперглікемія (переважно у пасіреотиду).4. Брадикардія
---------------------------	--

Терапію доцільно розпочинати з препаратів короткострокової дії (октреотид короткої дії) для так званого «пробного» лікування: протягом трьох днів препарат вводиться підшкірно по 100 мг 3 рази на добу з визначенням ІФР-1 до і по завершенню проби. Якщо даний показник знизився більш ніж на 60 % за 3 дні терапії, вважають, що пацієнт високо чутливий до аналогів соматостатину і у нього з гарним ефектом може бути використаний препарат цієї групи, але тривалої дії. Якщо ІФР-1 знизився менше ніж на 30 %, для пацієнта краще обрати препарат іншої групи. При показнику від 30 до 60 % чутливість вважається середньою, і рішення щодо терапії приймається окремо в кожному випадку. Крім того, використання октреотиду короткої дії дозволяє спрогнозувати появу побічних ефектів при лікуванні довготривалими аналогами соматостатину (оскільки препарат має коротку тривалість дії, і побічні ефекти (при їх появі) також тривають недовго).

Ефективність пролонгованих лігандів соматостатинових рецепторів ланреотид депо/аутожель та октреотид LAR (LAR – long-acting release) співставна. Потрібно мати на увазі, що ефект терапії може бути помітним не одразу, тому відсутність позитивної динаміки гормональних показників протягом перших місяців лікування не є підставою для прийняття рішення щодо неефективності терапії.

Перші три ін'єкції ланреотиду аутожель призначаються в дозі 90 мг або 120 мг 1 раз на 28 днів, після чого залежно від досягнутого рівня СТГ, ІФР-1 та динаміки клінічних симптомів препарат призначається в дозі 120 мг 1 раз на 28, 42 або 56 днів.

При використанні октреотиду LAR перерахунок дози наступний:

- 120 мг ланреотиду аутожель 1 раз на 56 днів еквівалентні 10 мг октреотиду LAR 1 раз на 28 днів;
- 120 мг ланреотиду аутожель 1 раз на 42 дні – 20 мг октреотиду LAR 1 раз на 28 днів;
- 120 мг ланреотиду аутожель 1 раз на 28 днів – 30 або 40 мг октреотиду LAR 1 раз на 28 днів.

За можливості рекомендовано проведення імуногістохімічного дослідження тканини видаленої пухлини, результат якого дозволяє прогнозувати ефективність використання аналогів соматостатину та скорочує час підбору терапії.

Ефективність лікування оцінюють через 12 місяців. В разі неефективності аналогів соматостатину I покоління або за наявності значного мас-ефекту призначають ліганди соматостатинових рецепторів II покоління – пасіреотид.

У пацієнтів з непереносимістю або при недостатній ефективності одного з аналогів соматостатину можливе ефективне і безпечне застосування іншого препарату з того ж класу.

При недостатній ефективності максимальних доз аналогів соматостатину додавання **агоністів дофаміну** (каберголін, бромокриптин) може сприяти досягненню ремісії акромегалії навіть в разі відсутності гіперпролактинемії. Агоністи дофаміну також можуть бути призначені як первинна медикаментозна терапія, переважно пацієнтам з помірним підвищенням рівня ІФР-1.

Агоністи дофаміну безпосередньо стимулюють D2-дофамінові рецептори на поверхні лактотрофних клітин гіпофіза, таким чином інгібуючи секрецію пролактину. Характеристику препаратів групи агоністів дофаміну для використання при акромегалії наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Характеристика агоністів дофаміну, що використовуються при лікуванні акромегалії

Група препаратів	Агоністи дофаміну	
Представник групи	Каберголін	Бромокриптин
Форма випуску	Таблетки по 0,5 мг	Таблетки по 2,5 мг
Особливості призначення	1–2 рази на тиждень незалежно від прийому їжі	2–3 рази на день незалежно від прийому їжі
Найчастіші побічні ефекти	1. З боку шлунково-кишкового тракту: зниження апетиту, нудота, блювання, закрепи, диспепсія. 2. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, слабкість, безсоння. 3. З боку серцево-судинної системи: постуральна гіпотензія, ортостатичний колапс, фіброзні зміни клапанів серця (при тривалому використанні великих доз).	

У пацієнтів з акромегалією агоністи дофаміну зменшують підвищений рівень СТГ, що зумовлено також стимуляцією рецепторів дофаміну. Відповідно до зазначеного, чутливість до препаратів цієї групи при монотерапії залежить від наявності або відсутності гіперпролактинемії. Найбільша їх ефективність спостерігається при змішаних аденомах – соматопрولاктиномах.

Каберголін застосовують як у моно-, так і в комбінованій терапії акромегалії (у поєднанні з аналогами соматостатину, як було зазначено вище) у тих випадках, коли підвищення ІФР-1 не дуже виражене (не більше ніж у 2,5 рази вище норми). В монотерапії ефективність препарату є очікуваною в разі підвищення ІФР-1, що не перевищує норму у 1,5 рази. Оцінку адекватності дози проводять через 4–6 тижнів, а оцінку ефективності лікування – через 3–6 місяців за результатами визначення рівня ІФР-1.

Агоністи дофаміну на сьогодні є найбільш доступною терапією (як з точки зору наявності препаратів в аптечній мережі, так і за ціною політикою). Особливістю використання агоністів дофаміну при акромегалії є необхідність призначення високих доз. При цьому оцінку наявності ефекту від такої терапії слід проводити лише після досягнення необхідної цільової дози.

Перевага надається каберголіну, оскільки, по-перше, він має ліпшу ефективність, по-друге, кращу переносимість. Початкова доза каберголіну при акромегалії становить 1 мг 1 раз на тиждень (або по 0,5 мг 2 рази на тиждень) з підвищенням дози 1 раз на місяць під контролем рівня СТГ, ІФР-1 та клінічних симптомів. Згідно з інструкцією до використання препарату, не рекомендовано перевищувати тижневу дозу 3,0 мг (тобто 6 таблеток).

Бромокриптин у високих дозах погано переноситься пацієнтами. Максимальною вивченою дозою є 60 мг/добу, проте за інструкцією не рекомендовано перевищувати дозу 30 мг/добу.

Хінаголід має найменшу доказову базу при акромегалії, тож практично не використовується при цьому захворюванні.

Неефективність терапії аналогами соматостатину та агоністами дофаміну є показанням до призначення **блокаторів рецепторів гормону росту**. Єдиним представником цієї групи препаратів на сьогодні є пегвісомант.

Пегвісомант конкурентно блокує рецептори до СТГ в тканинах, завдяки чому відбувається зниження рівня ІФР-1. Відповідно, контроль ефективності лікування повинен проводитись саме за рівнем ІФР-1, а не за концентрацією СТГ. На відміну від інших груп препаратів, пегвісомант не впливає на розміри пухлини.

Перша, так звана навантажувальна доза складає 80 мг п/ш. В подальшому препарат вводиться в дозі 10 мг 1 раз на добу з титрацією дози за рівнем ІФР-1 щомісяця до цільової дози від 15 до 30 мг/добу. Характеристика блокаторів рецепторів гормону росту (пегвісоманту) представлена наочно в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Характеристика блокаторів (антагоністів) рецепторів гормону росту

Група препаратів	Блокатори рецепторів гормону росту
Представник групи	Пегвісомант
Форма випуску	Ліофілізат для приготування розчину для п/ш введення 10 мг, 15 мг, 20 мг
Особливості призначення	П/ш 1 раз на добу
Найчастіші побічні ефекти	<ol style="list-style-type: none"> 1. З боку обміну речовин: гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла. 2. З боку психіки: незвичайні сновидіння. 3. З боку нервової системи: головний біль, сонливість, тремор, запаморочення, гіпестезія. 4. З боку органу зору: біль в очах. 5. З боку серцево-судинної системи: периферичні набряки, артеріальна гіпертензія. 6. З боку дихальної системи: задишка, ларингоспазм. 7. З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, блювання, запор, нудота, здуття живота, диспепсія, метеоризм. 8. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення трансаміназ. 9. З боку шкіри і підшкірних тканин: гіпергідроз, свербіж, висип. 10. З боку кістково-м'язової системи: артралгія, міалгія, артрит. 11. З боку нирок і сечовивідних шляхів: гематурія. 12. Системні порушення: грипоподібний синдром, втомлюваність, астенія

За наявності великої пухлини та супутнього порушення вуглеводного обміну ефективною є комбінація аналогів соматостатину I покоління з пегвісомантом. Існують рекомендації, за якими пегвісомант може використовуватись в монотерапії, але в більшості рекомендацій його додають до аналогу соматостатину.

Кожен клас препаратів, що застосовуються в лікуванні акромегалії, має переваги в певних клінічних ситуаціях, і в разі агресивного перебігу захворювання доволі часто призначають комбіноване лікування (аналоги соматостатину + пегвісомант, аналоги соматостатину + каберголін, пегвісомант + каберголін).

Тривалість терапії визначається швидкістю досягнення мети лікування (клініко-лабораторної ремісії захворювання) і необхідністю використання препаратів для її підтримання, тож може бути необмеженою.

2. ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гіперпаратиреоз – це стан, зумовлений надмірною секрецією паратгормону (ПТГ) клітинами паращитоподібних залоз. Залежно від етіології процесу його поділяють на наступні варіанти:

1. Первинний гіперпаратиреоз – обумовлений патологією безпосередньо паращитоподібних залоз, які продукують ПТГ незалежно від супресивного впливу гіперкальціємії. Його можливі причини:

- солітарна аденома ($\approx 85\%$);
- множинні аденоми або гіперплазія паращитоподібних залоз ($\approx 15\%$);
- рак паращитоподібних залоз ($< 1\%$);
- у складі спадково-обумовлених синдромів: множинної ендокринної неоплазії 1 типу, 2А типу; синдрому гіперпаратиреозу, асоційованого з пухлиною верхньої чи нижньої щелепи; пов'язаний з інактивуючою мутацією гена, що кодує кальцієвий рецептор ($\approx 5\%$).

2. Вторинний гіперпаратиреоз – пов'язаний з гіперпродукцією ПТГ вторинно гіперплазованими паращитоподібними залозами. Його основні причини:

- хронічна хвороба нирок (з ШКФ ≤ 45 мл/хв/1,73 м²);
- захворювання та стани, що супроводжуються хронічною гіпокальціємією (синдром мальабсорбції, дефіцит вітаміну D, надмірна втрата кальцію з сечею, нирковий канальцевий ацидоз);
- ятрогенні (використання петльових діуретиків, препаратів літію, протисудомних засобів, бісфосфонатів, деносумабу, інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) та протонної помпи);
- розлади фосфатного метаболізму.

3. Третинний гіперпаратиреоз – виникає як результат тривалого існування вторинного гіперпаратиреозу, коли гіпертрофовані паращитоподібні залози набувають автономії та, відповідно, формується аденома.

Підвищена секреція ПТГ є причиною посиленого остеолізу та переміщення кальцію у кров, посиленого всмоктування кальцію зі шлунково-кишкового тракту та підвищеної екскреції кальцію та фосфатів із сечею.

Методи лікування гіперпаратиреозу залежать від його етіології.

Лікування первинного гіперпаратиреозу

Основною метою лікування первинного гіперпаратиреозу є ліквідація причини захворювання (новоутворень, гіперплазії паращитоподібної залози), проявів та ускладнень гіперкальціємії.

Хірургічне лікування

Оперативне видалення патологічно зміненої паращитоподібної залози (паратиреоїдектомія) є основним і найефективнішим (ефективність 90–99 %) лікуванням первинного гіперпаратиреозу за умов перевищення верхньої межі нормального рівня кальцію на 0,25 ммоль/л та вище, зниження кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв, мінеральної щільності кісткової маси, що відповідає остеопорозу (Т-критерій < 2,5 в будь-якій зоні або низькоенергетичні переломи в анамнезі).

При отриманні згоди пацієнта на проведення оперативного втручання, менеджмент хворого виглядає наступним чином (рис. 2.1).

Передопераційна підготовка включає:

- призначення препаратів вітаміну Д для компенсації його дефіциту;
- оцінку стану голосових зв'язок та виявлення можливих симптомів порушення фонації;
- при високому рівні кальцію та ризику гіперкальціємічного кризу проведення заходів для його попередження (див. відповідний розділ).

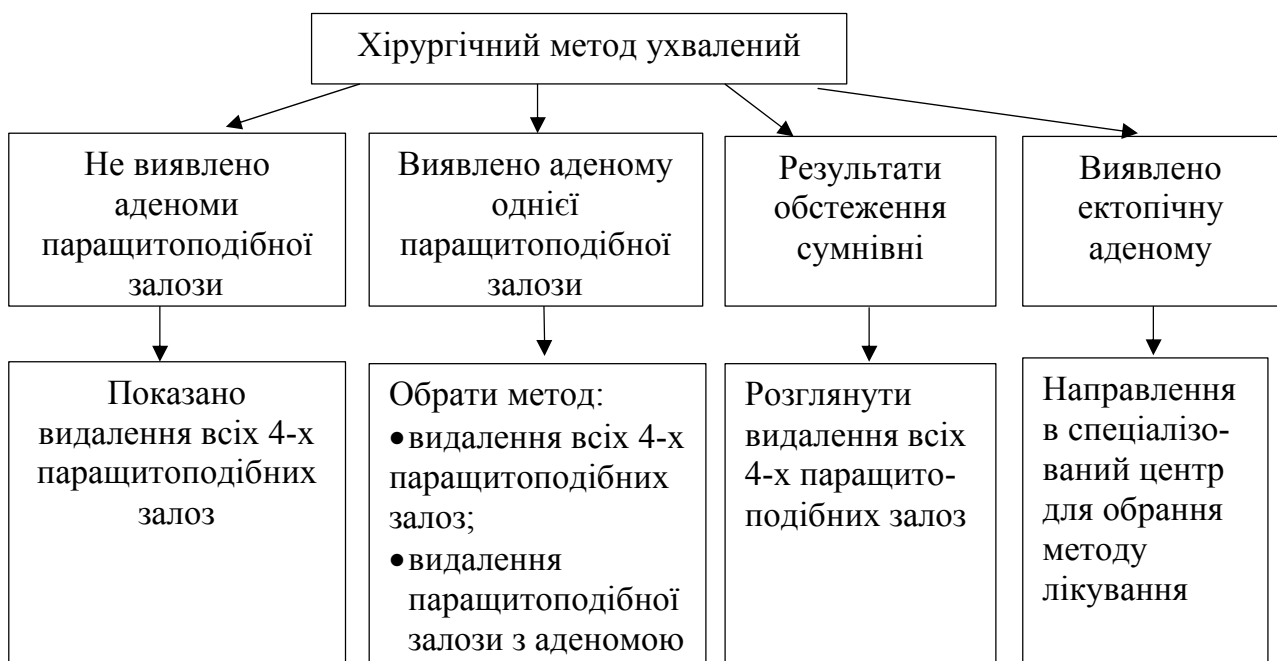


Рис. 2.1. Ведення пацієнта з первинним гіперпаратиреозом після ухвалення рішення про оперативне втручання

Ускладнення хірургічного лікування:

1. Гіпопаратиреоз.
2. Ураження зворотного гортанного нерва.
3. Кровотеча.
4. Інфекція.
5. Невдале хірургічне втручання (персистуюче або рецидивне захворювання).

Консервативне лікування

Даний метод терапії спрямований не на лікування гіперпаратиреозу, а на усунення гіперкальціємії.

Показання:

1. Неефективність хірургічного лікування.
2. Протипоказання до оперативного втручання.
3. Відмова пацієнта від операції.
4. Асимптомні форми хвороби без достатніх показань для парати-реїдектомії.

Для медикаментозного лікування гіперпаратиреозу використовуються наступні групи препаратів:

- кальциміметики;
- бісфосфонати;
- кальцитонін;
- моноклональні антитіла (деносумаб);
- вітамін Д;
- 0,9 % хлорид натрію;
- замісна гормональна терапія естрогенами.

1. Кальциміметики (цинакальцет, мимпара).

Основна дія: пригнічують функцію клітин парацитоподібних залоз та зменшують секрецію ПТГ шляхом зміни функції кальцій-чутливих рецепторів в залозах, нормалізують рівень кальцію в сироватці крові, підвищують сироватковий рівень фосфору.

Препарат призначається перорально в дозі 30 мг 2 рази на добу хворим із первинним гіперпаратиреозом, якщо оперативне втручання було неефективним, неможливим чи було відхилено, а рівень кальцію в сироватці крові з урахуванням сироваткового альбуміну $\geq 2,85$ ммоль/л за наявності симптомів гіперкальціємії або $\geq 3,0$ ммоль/л незалежно від наявності таких симптомів. Титрація дози проводиться 1 раз на 2–4 тижні до максимальної дози 90 мг 4 рази на добу. Після досягнення рівня підтримуючої дози кальцій в сироватці крові потрібно вимірювати кожні 2–3 місяці.

Приймаючи рішення про доцільність продовження терапії цинакальцетом, необхідно оцінити індивідуальну клінічну ефективність застосування препарату пацієнтом чи наскільки призначення препарату сприяє зниженню рівня кальцію в сироватці крові із врахуванням сироваткового альбуміну.

Особливо показаний даний препарат при гіперпаратиреозі, спричиненому гіперапаратиреїдною карциномою.

Найчастіші побічні ефекти:

- нудота та блювання, інші прояви з боку шлунково-кишкового тракту;

- анорексія та зниження апетиту;
- реакції гіперчутливості, висипання на шкірі;
- судоми, запаморочення, головний біль, парестезія, астенія;
- гіпокальціємія;
- гіпотонія;
- задишка, кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів;
- міалгія, спазми у м'язах, біль у спині.

2. Бісфосфонати (переважно, алендронат).

Використовуються з метою інгібування остеокластичної кісткової резорбції для зниження ризику переломів у осіб із первинним гіперпаратиреозом та підвищеним ризиком переломів кісток за загально прийнятими схемами (див. розділ, присвячений лікуванню остеопорозу).

За розвитку гіперпаратиреозу терапія бісфосфонатами сприяє значному зниженню кальцію у сироватці крові та його екскреції із сечею зі збереженням цього ефекту протягом 6 місяців з наступним підвищенням рівня кальцію до початкового показника, а у більшості хворих – зростанням показників ПТГ та зменшенням втрати кісткової маси. Відповідно до такої тривалості позитивного впливу бісфосфонатів на гіперкальціємію, ці препарати рекомендується використовувати короткими курсами, насамперед, при підготовці хворих до операції. Лікування бісфосфонатами пропонується при щільності кісткової тканини за Т-критерієм $< -2,5$ SD.

3. Кальцитонін (назальний спрей 200 МОд/дозу).

Дія препарату:

- пригнічення кісткової резорбції,
- підвищення мінералізації скелету,
- збільшення ниркової екскреції кальцію.

Можливі побічні ефекти:

- зменшення основного ефекту препарату при повторних введеннях внаслідок утворення нейтралізуючих антитіл до кальцитоніну;
- запаморочення, головний біль;
- дисгевзія (порушення смаку);
- тремор;
- порушення зору;
- шлунково-кишкові прояви (нудота та блювання, діарея, абдомінальний біль);
- поліурія;
- м'язові та кісткові болі;
- транзиторна гіпокальціємія;
- припливи крові до обличчя або верхньої частини тіла;

- артеріальна гіпертензія;
- підвищена втомлюваність;
- грипоподібні симптоми,
- набряки (обличчя, кінцівок, генералізовані),
- гіперчутливість та алергічна реакція (генералізований висип, свербіж, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до анафілактичного шоку);
- злоякісні новоутворення (при тривалому застосуванні), у зв'язку з чим рекомендовано застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найменшого можливого періоду часу.

4. Деносумаб – препарат, що є моноклональним антитілом людини (IgG2), мішенню для якого є RANKL (ліганд-рецепторна система – ключова ланка гомеостазу кісткової тканини, яка безпосередньо регулює диференціювання остеокластів та остеоліз). Деносумаб зв'язується з рецепторами RANKL з високою афінністю та специфічністю, запобігаючи активації рецептора RANK на поверхні прекурсорів остеокластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, погіршує їх функціонування та життєздатність. Таким чином зменшується резорбція як трубчастих, так і губчастих кісток. Деносумаб швидко зменшує рівень кісткового ремоделювання, досягаючи найнижчого рівня сироваткового маркера резорбції кісток.

Вводиться п/ш 120 мг 1 раз на 4 тижні у стегно, живіт або зовнішню поверхню плеча.

До побічних дій препарату відносять:

- інфекції сечовидільної системи;
- інфекції верхніх відділів дихальної системи;
- дивертикуліт;
- целюліт;
- інфекції вуха;
- ішіас;
- катаракту;
- закреп;
- шкірні реакції: екзему, алергічний дерматит, атопічний дерматит, контактний дерматит;
- біль у кінцівках;
- остеонекроз щелепи;
- атипові переломи стегна;
- реакції гіперчутливості (висипання, кропив'янка, припухлість обличчя, еритема);
- гіпокальціємію, в тому числі, випадки тяжкої симптоматичної гіпокальціємії.

5. Вітамін Д завдяки його здатності знижувати остеокластогенез та пул клітин – попередників остеокластів, активує синтез факторів росту кісток і білків кісткового матриксу.

6. 0,9 % хлорид натрію призначається за умов значної гіперкальціємії під контролем осмоляльності плазми крові (цільовий рівень 280–290 мОсм/кг).

Мета:

- регідrataція за умов зневоднення;
- зниження токсичної дії гіперкальціємії на органи-мішені;
- збільшення екскреції кальцію з сечею.

7. Замісна гормональна терапія естрогенами.

Використовується у постменопаузальних жінок з гіперпаратиреозом з метою зниження рівня кісткової резорбції. Переваги та ризики використання препаратів мають бути оцінені акушерами-гінекологами.

8. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз.

Лікування вторинного гіперпаратиреозу

Основу лікування складає усунення причини, що призвела до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Якщо це неможливо, проводиться симптоматичне лікування.

1. Корекція гіпокальціємії (див. розділ, присвячений лікуванню гіпаратиреозу).

2. Корекція гіперфосфатемії:

1) Застосування сполук, які зв'язують фосфати в просвіті шлунково-кишкового тракту – фосфатбіндерів (приймаються під час або одразу після їжі):

- гідроксид алюмінію по 1–2 табл. 3 рази на добу протягом мінімально можливого терміну з огляду на токсичність алюмінію).

Побічні ефекти при використанні препаратів у фізіологічних дозах виникають вкрай рідко;

- карбонат кальцію (кальцикер) або ацетат кальцію 3–6 г/добу тричі на день під час їжі або відразу після їжі.

Найчастіші побічні ефекти:

- гіперчутливість, в тому числі ангіоневротичний набряк, набряк гортані, кропив'янка, свербіж шкіри;
- шлунково-кишкові прояви: закреп або діарея, диспепсія, метеоризм, нудота, болі в животі;

- севеламер (таблетки по 800 мг) 1,6–6 г/добу тричі на день.

Найчастіші побічні ефекти препарату спостерігаються з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль у верхній частині живота, закреп);

- карбонат лантану 200–1200 мг/добу; цей препарат потрібно приймати під час їжі або відразу після прийому їжі;
- 2) Форсований діурез у пацієнтів з нормальною функцією нирок та гострою гіперфосфатемією.

3) Діаліз в термінальній стадії ниркової недостатності.

3. Активні метаболіти вітаміну Д або його прекурсори (див. розділ, присвячений лікуванню гіпаратиреозу), *парикальцитол* (синтетичний біологічно активний вітамін D2) у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі.

Найчастіші побічні ефекти парикальцитолу:

- головний біль;
- дисгевзія;
- свербіж шкіри.

4. Кальциметик (цинакальцет, мимпара) в дозі 30–180 мг на добу.

Лікування третинного гіпаратиреозу

Фармакологічне лікування таке ж, як і при вторинному гіпаратиреозі. Якщо незважаючи на консервативне лікування концентрація ПТГ у плазмі крові становить > 1000 пг/мл, гіперкальціємія > 3 ммоль/л, пацієнта турбує нав'язливий свербіж шкіри, біль у кістках, кальцифікати в тканинах (у легенях, м'язах, шкірі) або тяжка міопатія, показана тотальна або субтотальна паратиреоїдектомія. Ускладненням тотальної паратиреоїдектомії може бути адинамічна хвороба кісток.

3. ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНІ СТАНИ

Гіперпролактинемія – це стійке підвищення рівня пролактину в крові.

Синдром гіперпролактинемії являє собою поєднання надлишкової продукції пролактину та дисфункції яєчників (порушень менструального циклу, безпліддя, галактореї) у жінок або сексуальної дисфункції (зниження лібідо та потенції) у чоловіків. Синонімічними визначеннями даного синдрому є гіперпролактинемічний гіпогонадизм, або синдром персистуючої галактореї-аменореї.

Причини гіперпролактинемії умовно можна розділити на 3 групи:

1. Фізіологічні, до яких відносять вагітність та лактацію, коїтус, стрес, значні фізичні навантаження, вживання певних продуктів харчування, гіпоглікемії внаслідок дієти та ін.
2. Патологічні, що включають анатомічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної зони, патологію гіпофіза, ендокринні захворювання (гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників), новоутворення, хірургічні втручання, системні захворювання, травми та захворювання грудної клітини.
3. Медикаментозні (на тлі прийому антидепресантів, деяких гіпотензивних ліків, естрогенів, протисудомних, антигістамінних препаратів та ін.).

При неможливості встановити причину підвищення секреції пролактину використовується термін ідіопатична гіперпролактинемія.

Таким чином, зазначений синдром включає гіперпролактинемічний гіпогонадизм як самостійне нейроендокринне захворювання (пролактиніази, ідіопатична гіперпролактинемія), а також вторинні (симптоматичні) форми гіперпролактинемії, що розвиваються внаслідок низки інших або ендокринних, або соматичних захворювань і патологічних станів.

Лікування гіперпролактинемії залежить від причини розвитку, тож, перш за все, необхідно усунути можливий етіологічний або провокуючий чинник, який призвів до виникнення даного синдрому. Зокрема, за наявності стресової причини призначається седативна терапія, при встановленні діагнозу гіпотиреозу – замісна гормональна терапія левотироксином, у разі підтвердження ятрогенного генезу гіперпролактинемії – відміна (за можливості) лікарського засобу, який індукував підвищення рівня гормону та, за потреби, застосування альтернативного препарату.

Мета лікування гіперпролактинемії:

- досягнення нормальної концентрації біологічно активного пролактину;
- відновлення фертильності та статевої функції;

- зникнення симптомів гіперпролактинемії;
- за наявності пролактиноми – зменшення маси пухлини та ефектів локальної компресії (за умов макроаденоми).

На сьогодні існує три основних методи лікування гіперпролактинемії (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Методи лікування гіперпролактинемії

Терапія не проводиться при фізіологічній гіперпролактинемії, при підвищеній концентрації пролактину за відсутності жодних клінічних проявів та при гіпермакропролактинемії, тобто збільшеному рівні гормонально неактивної фракції пролактину з великою молекулярною масою.

Медикаментозне лікування

Медикаментозне лікування є методом вибору. Патогенетично обґрунтованим є використання **агоністів дофаміну** (рис. 3.2, табл. 3.1).

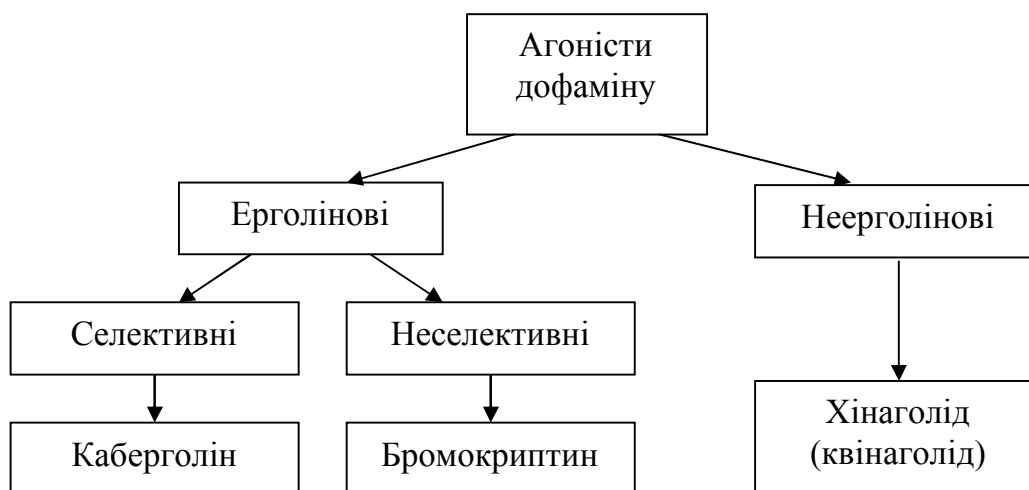


Рис. 3.2. Класифікація агоністів дофаміну

При призначенні лікування перевага надається каберголіну з огляду на кратність прийому (1–2 рази на тиждень), що забезпечує комплаєнтність пацієнтів, меншу кількість побічних ефектів, більшу афінність до рецепторів дофаміну та, відповідно, кращу терапевтичну ефективність.

Таблиця 3.1

Характеристика основних агоністів дофаміну

Назва препарату	Форма випуску	Режим призначення	Схема використання
Каберголін (Достінекс, Каберлін, Алактин)	Таблетки по 0,5 мг	1–2 рази на тиждень незалежно від прийому їжі	<p>Існує дві схеми призначення каберголіну.</p> <p><i>Схема 1.</i> «Від мінімальної до максимальної дози»: терапія розпочинається з дози 0,25–0,5 мг/тиждень (½-1 таб.), доза підвищується один раз на місяць на основі дослідження рівня пролактину. Головна перевага даної схеми – можливість зменшити чи уникнути небажаних побічних явищ терапії.</p> <p><i>Схема 2.</i> «Від максимальної до мінімальної дози»: початкова доза каберголіну розраховується, виходячи з рівня пролактину. А саме: кількість таблеток каберголіну на тиждень відповідає кратності перевищення пролактину верхньої межі норми. Наприклад, якщо референтні значення пролактину 5–25 нг/мл, а у хворого він дорівнює 75 нг/мл, то кількість таблеток на тиждень = $75/25 = 3$. В подальшому доза зменшується один раз на місяць на основі дослідження пролактину крові. Головна перевага даної схеми – швидке зниження рівня пролактину, тому вона найчастіше використовується за умов макропролактиноми.</p> <p>Максимальна доза каберголіну для лікування гіперпролактинемії становить 4,5 мг/тиждень (9 таблеток), середня – від 0,25 мг до 2 мг/тиждень. Дозу 1 мг/тиждень та вище слід приймати у 2 прийоми або частіше при поганій переносимості.</p>

Продовження 3.1

Бромокриптин	Таблетки по 2,5 мг	2–3 рази на день незалежно від прийому їжі	Бромокриптин є неселективним агоністом дофамінових рецепторів у головному мозку, що визначає більшу кількість побічних ефектів. Початкова доза становить 0,625–1,25 мг на добу, терапевтичний діапазон в межах 2,5–7,5 мг на добу. Звичайно доза складає 1,25–2,5 мг 2–3 рази на добу. Якщо пацієнта переводять на терапію бромокриптином з терапії кабарго-ліном, наприклад, у зв'язку з непереносимістю останнього, дозу розраховують наступним чином: кількість таблеток бромокриптину на день відповідає кількості таблеток каберголіну на тиждень. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.
Хінаголід (Норпролак)	Таблетки по 25, 50, 75 та 150 мкг	Один раз на день ввечері під час їжі	Початкова доза становить 25 мкг на добу з поступовим збільшенням кожні 3–5 днів на 25 мкг. Середня добова доза близько 75 мкг одноразово, максимальна – 300 мкг.

Найчастіші побічні ефекти терапії агоністами дофаміну:

1. З боку шлунково-кишкового тракту:

- зниження апетиту;
- нудота;
- блювання;
- закрепи;
- диспепсія.

2. З боку нервової системи:

- запаморочення;
- головний біль;
- сонливість (у зв'язку з чим перевага надається призначенню препаратів ввечері);
- слабкість;
- безсоння.

3. З боку серцево-судинної системи:

- постуральна гіпотензія;
- ортостатичний колапс;
- фіброзні зміни клапанів серця (при тривалому використанні великих доз).

Моніторинг лікування:

- Дослідження рівня пролактину та корекція дози препарату (за необхідності) 1 раз на місяць «кроком» ½–1 таблетка.
- МРТ головного мозку за наявності аденоми 1 раз на рік (або 1 раз на 3 місяці у пацієнтів з макроаденомою, при підвищеному рівні пролактину на тлі прийому агоністів дофаміну чи при появі нової симптоматики: галакторея, звуження полів зору, головний біль тощо).
- Консультація офтальмолога через 1 рік у пацієнтів з макропролактинною чи при появі симптоматики з боку органу зору.
- Діагностика супутніх захворювань: вторинного остеопорозу, галактореї на тлі нормалізації рівня пролактину, порушень секреції інших гормонів гіпофіза (зокрема, тиреотропного гормону (ТТГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)).
- За умов тривалості терапії більше 5 років рекомендовано проведення ехокардіографії для виявлення можливого ураження клапанного апарату серця.

Після досягнення підтримуючої дози тривалість терапії визначається переважно рівнем пролактину, який пропонується утримувати в межах 5–10 нг/мл.

Основні критерії відміни медикаментозного лікування:

- тривалість терапії більше 2 років;
- нормалізація рівня пролактину на тлі прийому мінімальних доз агоністів дофаміну;
- відсутність пухлини за даними МРТ або її клінічно значуще зменшення: більше 50 % від вихідного розміру або досягнення розміру менше 10 мм за умов макроаденоми;
- вагітність;
- постменопауза.

За умов ідіопатичної гіперпролактинемії, коли існує можливість ремісії, доцільно щороку відміняти препарат строком на 1–2 місяці під контролем рівня пролактину крові та клінічної картини.

Після відміни агоністів дофаміну необхідним є динамічний контроль. Протягом першого року рівень пролактину досліджується кожні 3 місяці, в подальшому 1 раз на рік не менше ніж 5 років. В разі появи ознак зростання пухлини, що може проявлятися виникненням невро-

логічних ознак та погіршенням зору, показано проведення МРТ головного мозку.

Ризик рецидиву найбільш вірогідний протягом першого року після відміни терапії та варіює залежно від вихідного розміру пухлини, рівня пролактину та тривалості лікування. У випадках рецидиву гіперпролактинемії, збільшення розмірів пухлини подальше ведення пацієнта здійснюється за стандартною схемою.

За умови резистентної до агоністів дофаміну гіперпролактинемії перед тим, як розглянути інші методи лікування, рекомендовано підвищити дозу агоністів дофаміну до максимально переносимих або змінити препарат на інший.

Згідно з положеннями національного консенсусу України щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією, при лікуванні розладів, асоційованих зі стрес-індукованою гіперпролактинемією, слід проводити терапію, направлену як на боротьбу зі стресом, так і на корекцію концентрації гормону. Для цього найбільш раціонально застосовувати рослинні лікарські засоби, до яких входять стандартизовані за вмістом циклічних дитерпенів *екстракти плодів прутняка звичайного* (*Vitex agnus castus*) – мастодинон і циклодинон, які мають властивість зв'язуватися з D₂-рецепторами.

Обидва препарати випускаються у двох формах – таблетках та оральних краплях. Циклодинон приймається один раз на добу у кількості 1 таблетки чи 40 крапель, розведених у достатній кількості рідини. Мастодинон призначається двічі на добу по 1 таблетці або 30 крапель, розведених у невеликій кількості рідини. Тривалість прийому повинна бути не менше 3 місяців.

Можливі побічні ефекти похідних прутняка звичайного (спостерігаються вкрай рідко):

1. Шлунково-кишкові розлади:
 - нудота;
 - біль у шлунку.
2. Алергічні реакції.
3. Головний біль.
4. Акне.
5. Порушення менструального циклу.
6. Запаморочення.

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування не є методом вибору за умови гіперпролактинемії. Полягає воно у трансфеноїдальному мікροхірургічному втручанні на гіпофізі, тож використовується лише за наявності пухлини та додаткових показань.

Показання до оперативного втручання:

- 1) макроаденома з порушенням зору внаслідок здавлення перехрестя зорових нервів (абсолютне показання);
- 2) неефективність консервативної терапії або непереносимість великих доз агоністів дофаміну;
- 3) резистентність до всіх препаратів групи агоністів дофаміну.

Променева терапія

Променева терапія (дистанційна γ -терапія, протонотерапія) не є методом вибору за умови гіперпролактинемії. Використовується в разі невдалого проведення оперативного лікування у пацієнтів з агресивними пролактиномами для впливу на залишкову тканину пухлини.

Ведення вагітності та післяпологового періоду на тлі попередньої гіперпролактинемії

Вагітність є станом фізіологічної гіперпролактинемії.

Якщо вагітність настала на тлі прийому агоністів дофаміну, препарати потрібно відмінити одразу після підтвердження настання вагітності. Якщо у хворої має місце макропролактинома з близьким розташуванням пухлини до хіазми чи кавернозних синусів або протягом вагітності з'явилися симптоми збільшення розміру пухлини гіпофізу, рекомендовано проводити терапію агоністами дофаміну з урахуванням триместр-специфічних норм пролактину.

Пацієнткам з мікроаденомою показано клінічне обстеження (збір скарг, огляд) 1 раз на триместр. Для жінок з макроаденомою консультації рекомендовано проводити не рідше ніж 1 раз на місяць з обов'язковим оглядом офтальмолога та периметрією 1 раз на 2–3 місяці.

В післяпологовому періоді іноді відбувається спонтанна ремісія захворювання. Зазвичай, грудне вигодовування рекомендовано обмежити 6–12 місяцями, якщо жінка не потребує терапії агоністами дофаміну. За наявності макроаденоми, що не потребувала терапії протягом вагітності, питання можливості годування грудьми вирішується в кожному окремому випадку індивідуально.

Лікування гіперпролактинемії в період перименопаузи

Принципи лікування пацієнок з макропролактиномами не відрізняються від таких в інших вікових групах.

Лікування мікропролактином може бути припинено після початку менопаузи з динамічним контролем протягом 5 років.

4. ГІПОГОНАДИЗМ

Гіпогонадизм (тестикулярна недостатність) – це клінічний та біохімічний синдром, обумовлений дефіцитом тестостерону у чоловіків внаслідок ураження одного або більше рівнів осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

Гіпогонадизм поділяють на кілька груп.

A. Первинний, обумовлений патологією яєчок (тестикулярна форма, або гіпергонадотропний гіпогонадизм).

1. Вроджений:

1) хромосомні аномалії:

- a) синдром Клайнфельтера;
- b) справжній гермафродитизм;
- c) синдром WAGR;

2) моногенні захворювання:

- a) синдром Нунан;
- b) спадкова атрофічна міотонія;

3) анорхія;

4) агенезія або гіпоплазія клітин Лейдига;

5) крипторхізм;

6) спадкові порушення стероїдогенезу в яєчках:

- a) недостатність 17 α -гідроксилази;
- b) недостатність 17 β -гідроксистероїддегідрогенази;
- c) недостатність 20,22-десмолази;

2. Набутий, причинами якого можуть бути:

1) травма або перекрут яєчок;

2) кастрація (двостороння гонадектомія);

3) орхіт;

4) хронічні захворювання печінки та нирок;

5) опромінення ділянки тазу;

6) лікарські засоби (протипухлинні алкілюючі препарати, спіронолактон, кетоконазол, фінастерид та ін.);

7) застосування наркотиків (метадон, героїн, марихуана);

8) зловживання алкоголем;

9) токсичні речовини, в тому числі куріння тютюну;

10) похилий вік і асоційовані з ним коморбідності;

11) системні захворювання (ВІЛ, серповидно-клітинна анемія, целіакія, уремія).

В. Вторинний та третинний, обумовлені патологією гіпофізу або гіпоталамусу, відповідно (центральний, або гіпогонадотропний гіпогонадизм).

1. Захворювання гіпоталамусу:

1) вроджені:

а) ізольований дефіцит гонадотропних гормонів:

- з аносмією або гіпосмією (синдром Кальмана);
- без супутніх аномалій розвитку;

б) синдром Паскуаліні;

в) синдром Прадера–Віллі;

г) синдром Лоуренса–Муна–Бідля.

2) Набуті:

а) пухлина, гамартома, гранулематози;

б) інфекція;

в) черепно-мозкова травма.

2. Гіпопітуїтаризм.

3. Функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи:

1) недоїдання, нервова анорексія;

2) фізичне навантаження та стрес;

3) параселярні пухлини (у першу чергу, гіперпролактинемія);

4) лікарські засоби (аналогі гонадоліберину, естрогени).

С. Порушення дії андрогенів (чоловічій псевдогермафродитизм):

1) тестикулярна фемінізація;

2) синдром Рейфенштейна;

3) недостатність 5 α -редуктази;

4) лікарські засоби (спіронолактон, H₂-блокатори, антиандрогени);

5) резистентність до андрогенів невідомого походження.

Д. Порушення дії ЛГ та ФСГ (чоловічій псевдогермафродитизм).

Лікування гіпогонадизму

В разі набутого гіпогонадизму, що є оборотним (тобто факторів, які призвели до нього, можна позбутись), терапія розпочинається з усунення причини гіпогонадизму.

За неможливості етіотропного лікування або його неефективності розпочинають замісну гормональну терапію андрогенами та/або гонадотропними гормонами.

1. Терапія андрогенами

Препарати тестостерону та їх властивості представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Препарати тестостерону для замісної гормональної
терапії чоловічого гіпогонадізму**

Препарати тестостерону	Особливості призначення	Переваги	Недоліки
<p><u>Трансдермальний гель тестостерону</u> <i>Андрожель</i> (флакон 88 г з дозуючим пристроєм 16,2мг/1г) початкова доза – 2 натискування дозуючого пристрою (2*40,5 мг) 1 раз на добу, бажано вранці, на суху чисту, непошкоджену та здорову шкіру будь-якої ділянки тіла, за винятком зони геніталій, шляхом легкого розмазування по шкірі тонким шаром</p>	<p>Гель всмоктується протягом 5–10 хв, рівень тестостерону підвищується через 2–4 години після аплікації, абсорбція триває до 6 годин (у зв'язку з цим треба уникати прийняття водних процедур). Титрація дози проводиться на основі визначення рівня загального тестостерону в крові, взятій через 2–6 годин після аплікації (треба уникати зони нанесення гелю). Цільовий рівень тестостерону в крові – середина референсного діапазону. Терапію слід припинити, якщо рівні тестостерону у крові постійно перевищують діапазон нормальних значень при застосуванні найнижчої добової дози 20,25 мг (1,25 г гелю=1 натискування на дозуючий пристрій) або якщо при застосуванні найвищої дози 81 мг тестостерону (5 г гелю=4 натискування на дозуючий пристрій) рівні тестостерону у крові не досягають діапазону нормальних значень</p>	<p>Гель тестостерону зазвичай добре переноситься</p>	<p>Можливий трансдермальний перенос препарату на шкіру жінки. Рекомендації для мінімізації ризику цього:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мити руки одразу після нанесення гелю; • обирати місце нанесення, які можна накрити одягом (плечі, верхня частина рук, живіт); • приймати душ перед тісним контактом шкіри зі шкірою іншої людини протягом 6 годин після нанесення гелю. <p>Найчастіші побічні ефекти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • шкірні реакції в місці нанесення гелю; • психічні розлади (зміни настрою, агресивність, безсоння і т. п.). <p>Протипоказання: діагностований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз</p>

Продовження табл. 4.1

<p><i>Тривало діючий тестостерон у ундеcanoат ін'єкційний</i> <i>Небідо</i> (ампули або флакони по 4 мл 250 мг/мл) – масляний розчин для в/м введення. 1000 мг (4 мл) кожні 10–14 тижнів</p>	<p>Вводиться повільно глибоко в/м в сідницю. Друга доза вводиться через 6 тижнів, третя – через 12 тижнів після другої дози. Інтервал між дозами корегується на основі визначення рівня загального тестостерону безпосередньо перед третьою ін'єкцією. Цільовий рівень тестостерону в крові – середина або нижня межа референтного діапазону. В подальшому загальний тестостерон монітується кожні 3–5 ін'єкцій або щорічно</p>	<p>Ефект зберігається протягом 3 місяців або довше. Рівень тестостерону в крові має менш виражені піки концентрації, ніж при використанні коротких форм препаратів тестостерону</p>	<p>Біль, дискомфорт або побічні реакції в місці ін'єкції. Необхідність проведення ін'єкції. Не рекомендується як лікування першої лінії з огляду на неможливість припинення лікування в разі появи побічних ефектів</p>
<p><i>Швидкодіючі препарати тестостерон у ін'єкційні</i> (комбінації ефірів тестостерону) <i>Сустанон-250</i>, масляний розчин, ампули по 1 мл, 250 мг/мл <i>Омнадрен</i>, масляний розчин, ампули по 1 мл, 250 мг/мл</p>	<p>Вводиться повільно глибоко в/м в сідницю. Частота введення – 1 раз на 3–4 тижні, залежить від рівня загального тестостерону перед наступною ін'єкцією. Цільовий рівень тестостерону в крові – нижня межа референтного діапазону</p>	<p>Гнучкість дозування, відносно невисока ціна. Покращує симптоми гіпогонадізму, особливо помітно в перші дні після ін'єкції</p>	<p>Потенційно неприємні «піки та падіння» вираженості симптомів гіпогонадізму внаслідок супрафізіологічних постін'єкційних концентрацій тестостерону з наступним їх падінням перед наступною ін'єкцією. Ризик поліцитемії внаслідок супрафізіологічної концентрації тестостерону. Біль, дискомфорт в місці ін'єкції. Необхідність проведення ін'єкції</p>

Продовження табл. 4.1

<p><u>Біо-адгезивні буккальні таблетки тестостерон</u> у 30 мг, таблетки з контрольова- ним вивільненням для аплікації на верхню частину ясен двічі на день (наразі в Україні недоступні)</p>	<p>Тестостерон всмоктується поступово через слизову щоки протягом 12 годин. Аплікація проводиться на непошкоджені, чисті ясна. Таблетка розм'якшується та приймає форму ясен. Рівень тестостерону перевіряється через 2–3 тижні від початку лікування з виконанням умови визначення: через 2–6 годин після аплікації. Цільовий рівень загального тестостерону в крові – середина референсного діапазону</p>	<p>Просто та швидко проводиться аплікація, гарний ефект, сироватковий рівень тестостерону завдяки двократній щодобовій аплікації постійно знаходиться на приблизно одному рівні. Легко запам'ятати необхідність проведення аплікації: щоразу після чистки зубів вранці та ввечері</p>	<p>Ризик побічних ефектів з боку ясен (16 % випадків). Може відклеюватись в разі прийому їжі щойно після нанесення засобу. Необхідний час для пристосування до цього способу лікування</p>
<p><u>Підшкірні імпланти з тестостероном</u> <i>Пелети</i> тестостерон у 100 або 200 мг (сумарна доза до 600–1200 мг для одного призначення)</p>	<p>3–6 пелет встановлюються у підшкірну жирову клітковину кожні 4–6 місяців за допомогою спеціального приладу під місцевою анестезією</p>	<p>Піку концентрації тестостерон набуває через 1 місяць після встановлення пелет та нормальна концентрація утримується протягом біля 6 місяців. Зручність полягає у рідких процедурах встановлення – двічі-тричі на рік</p>	<p>Болюча процедура з високим ризиком інфікування місця імплантації та появи рубця. Ризик спонтанних екструзій після імплантації</p>

Закінчення табл. 4.1

<p><u>Оральна форма тестостерону у ундеканоату Андріол</u> капсули по 40 мг 1–3 капс (40–120 мг) двічі або тричі на добу під час їжі (наразі в Україні недоступний)</p>	<p>Пероральний прийом, не розжовувати. Абсорбція покращується у поєднанні зі жировмісною їжею</p>	<p>Легкий та зручний режим прийому. Підходить для пацієнтів, які не переносять інші види введення тестостерону та для тих, хто вимагає низьких рівнів тестостерону в крові</p>	<p>Не є препаратом першої лінії. Низька біодоступність та значна варіабельність концентрації тестостерону. Нормальний його рівень підтримується протягом не більше ніж 3–5 годин на добу</p>
<p><u>Тестостерону пропіонат</u> масляний розчин 5 % – 1 мл в ампулах</p>	<p>Вводиться повільно глибоко в/м в сідницю по 25–50 мг через день або через 2 дні. Після покращення стану препарат вводиться у підтримуючих дозах по 5–10 мг щодня або через день. Тривалість курсу лікування залежить від ефективності терапії і характеру захворювання</p>	<p>Відносно невисока ціна</p>	<p>Біль, дискомфорт або побічні реакції в місці ін'єкції. Необхідність проведення ін'єкції. Тривале лікування або застосування препарату у високих дозах іноді може призводити до підвищення частоти випадків затримки рідини та набряків; реакції гіперчутливості, в т. ч. у вигляді підвищення температури, ознобу та відчуття жару в усьому тілі</p>

При введенні масляних розчинів в окремих випадках можливе розвинення легеневої мікроемболії, що спричиняє такі симптоми, як кашель, задишка, нездужання, гіпергідроз, біль у грудях, запаморочення, парестезія або синкопе. Ці реакції можуть виникати під час або одразу

після ін'єкції та є оборотними. Терапія, як правило, підтримуюча, наприклад, оксигенотерапія.

Адекватна терапія тестостероном здатна:

- індукувати та завершити розвиток вторинних статевих ознак;
- покращити статевий потяг, лібідо та сексуальну функцію;
- покращити настрій та самопочуття;
- підвищити м'язову масу та силу;
- відновити або підтримати маскуліні характеристики, в першу чергу, оволошіння на обличчі та тілі;
- підтримати кісткову масу та попередити остеопороз;
- підтримати продукцію еритроцитів та попередити анемію.

Поведінкові параметри та якість життя хворих покращуються протягом перших 3–6 місяців терапії. Натомість початок змін фізичних параметрів можна зафіксувати через 6–12 місяців.

Протипоказання для замісної гормональної терапії андрогенами:

- діагностований або підозрюваний рак передміхурової залози;
- рак грудних залоз;
- період зачаття (оскільки терапія тестостероном пригнічує секрецію гонадотропінів і не стимулює сперматогенез).

Найчастіше лікування препаратами тестостерону проводять чоловікам у віці старше 14 років курсами по 2–3 місяці.

2. Терапія гонадотропними гормонами

При гіпогонадотропному гіпогонадізмі в разі необхідності стимуляції процесів сперматогенезу в яєчках використовується терапія гонадотропними гормонами:

1) хоріонічний гонадотропін: овітрел – розчин для п/ш введення 6500 МО/0,5 мл у передзаповненому шприці;

2) рекомбінантний ФСГ:

- гонал-Ф – розчин для п/ш введення у картриджах 900 МО/1,5 мл;
- пурегон – розчин для п/ш введення у картриджах 100 МО/0,5 мл, 300 МО/0,36 мл, 600 МО/0,72 мл; пурегон-пен – ручка-інжектор.

Використовуються 2 схеми призначення:

➤ Схеми 1 – для пацієнтів за відсутності відповідного статевого дозрівання (без пубертату) та незрілими яєчками (менше 3 мл): хоріонічний гонадотропін 1000 МО в комбінації з рекомбінантним ФСГ 75 МО через день. Доза хоріонічного гонадотропіну титрується залежно від рівня тестостерону крові (цільовий рівень – середина референтного діапазону).

➤ Схеми 2 – для пацієнтів з частковим пубертатом: хоріонічний гонадотропін 1500 МО в/м 2–3 рази на тиждень до нормалізації рівней

тестостерону (до 6 місяців). При персистенції азооспермії – додати препарат ФСГ.

Терапія гонадотропними гормонами протипоказана при пухлинах гіпоталамуса, гіпофіза, грудних залоз, яєчок.

Загалом алгоритм ведення пацієнта з гіпогонадізмом представлений на рис. 4.1.

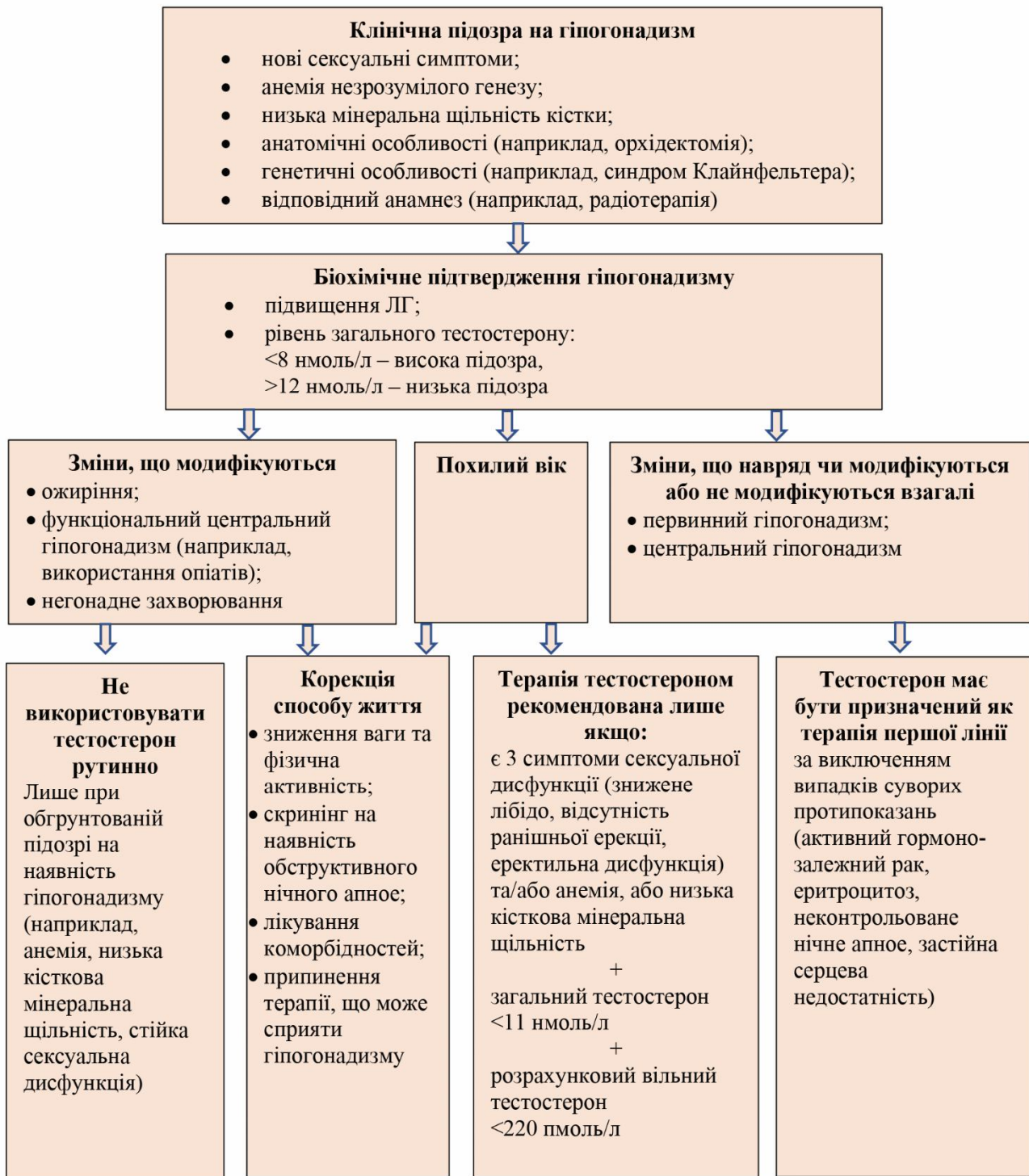


Рис. 4.1. Алгоритм ведення пацієнта з гіпогонадізмом

5. ГІПОПАРАТИРЕОЗ

Гіпопаратиреоз – це рідкісне (орфанне) ендокринне захворювання, що розвивається внаслідок зниженої за будь-яких причин продукції або активності ПТГ з подальшим відповідним низьким вмістом кальцію в крові (гіпокальціємією) та іншими метаболічними зсувами.

Етіологічні чинники гіпопаратиреозу:

- видалення та / або ураження паращитоподібних залоз при оперативному втручанні в області шиї, переважно при операціях на щитоподібній залозі (75 % всіх випадків);
- аутоімунна патологія паращитоподібних залоз (ізольована або у поєднанні з аутоімунною патологією інших ендокринних залоз);
- генетичні варіанти з ізольованим гіпопаратиреозом внаслідок мутацій генів (зокрема, гену ПТГ) або у складі синдромів (наприклад, синдром Ді-Джорджи, синдром множинної ендокринної неоплазії 1 типу);
- радіаційна руйнація паращитоподібних залоз;
- інфільтративні ураження паренхіми паращитоподібних залоз (вторинна деструкція паращитоподібних залоз внаслідок гранульоматозної інфільтрації, зокрема при саркоїдозі, амілоїдозі);
- метастатичні ураження паренхіми паращитоподібних залоз (рідка причина, найчастіше метастазують пухлини молочної залози, шкіри, легень, а також може спостерігатися лейкемічна інфільтрація);
- мінеральні відкладення, зокрема, відкладення міді в паращитоподібних залозах при хворобі Вільсона, внаслідок перевантаження залізом при гемохроматозі, а також при повторних переливаннях крові в осіб з таласемією;
- функціональні зсуви (дефіцит або надлишок магнію);
- транзиторні ушкоджуючі фактори (опікові травми, гостре захворювання);
- стан резистентності до ПТГ;
- материнський гіперпаратиреоз.

У разі неможливості виявити чітку причину захворювання встановлюють діагноз ідіопатичного гіпопаратиреозу.

Показання для терапії гіпопаратиреозу:

1. Наявність симптомів гіпокальціємії.
2. Рівень сироваткового кальцію < 2 ммоль/л незалежно від наявності чи відсутності симптомів.

Основною (первинною) метою лікування хронічного гіпопаратиреозу є запобігання або полегшення симптомів гіпокальціємії та покращення якості життя пацієнта.

За відсутності клінічних симптомів гіпокальціємії вторинними цілями терапії є:

- досягнення та підтримання рівня кальцію (іонізованого або альбумін-скоригованого загального кальцію) в сироватці крові трохи нижче норми або в низькому діапазоні норми (тобто не більше ніж на 0,5 мг/дл нижче норми) за умови відсутності симптомів гіпокальціємії; при цьому конкретні цільові значення наразі не можуть бути встановлені, адже велике значення має індивідуальна чутливість до гіпокальціємії і переносимість лікування;

NB! Рівень альбумін-скоригованого загального кальцію визначається за формулою: Са скоригований (ммоль/л) = Са загальний (ммоль/л) + (40 – альбумін) × 0,025 (ммоль/л);

- уникнення гіперкальціємії;
- підтримання рівня фосфату в сироватці крові в межах нормального діапазону;
- підтримання рівня загального кальцій-фосфорного добутку нижче 4,4 ммоль²/л² (55 мг²/дл²).

NB! Кальцій-фосфорний добуток є клінічно значущим засобом оцінки кальцій-фосфорного метаболізму, який визначається з використанням концентрацій загального сироваткового кальцію та фосфору за формулою: Са–Р добуток = (4 × Са сироватки) × (3.1 × Р сироватки); цей показник, в основному, зростає за рахунок збільшення рівня фосфору у крові, що обумовлене двома факторами, а саме: зменшенням фосфатуричного ефекту ПТГ (за рахунок зменшення його абсолютної кількості) та зростанням абсорбції фосфору із кишківника (за рахунок лікування активними метаболітами вітаміну Д); збільшення кальцій-фосфорного добутку призводить до позаскелетних відкладень солей кальцію;

- уникнення гіперкальціурії;
- уникнення ниркової (нефрокальциноз/нефролітіаз) та інших позаскелетних кальцифікацій;
- підтримання рівня магнію в сироватці крові в межах нормального діапазону (низький рівень магнію у крові пригнічує синтез ПТГ і викликає «функціональний гіпопаратиреоз», тому при встановленні діагнозу та у процесі лікування хронічного гіпопаратиреозу рівень магнію має бути відновлений);
- досягнення та підтримання адекватного рівня вітаміна Д (рівні 25-гід-роксивітаміну Д (25ОНД) у крові мають перевищувати 75 нмоль/л (30 нг/мл)).

Лікування має бути персоналізованим з урахуванням наявної коморбідної патології у хворих та прийому ними певних лікарських препаратів, які потенційно можуть впливати на кальцієвий баланс.

Призначення відповідної терапії обов'язкове всім пацієнтам з хронічним гіпаратиреозом з симптомами гіпокальціємії та / або рівнем альбумін-коригованого загального кальцію менше 2,0 ммоль/л або іонізованого кальцію менше 1,0 ммоль/л. Асимптомним пацієнтам із рівнем альбумін-коригованого загального кальцію більше 2,0 ммоль/л або іонізованого кальцію більше 1,0 ммоль/л, але нижче нижньої межі норми, лікування може бути запропоноване з метою покращення якості їх життя.

Гіпаратиреоз на сьогоднішній день є єдиним серйозним ендокринним захворюванням з недостатністю залоз внутрішньої секреції, при терапії якого методом вибору не є відповідна замісна гормональна терапія.

Традиційне лікування хронічного гіпаратиреозу включає призначення:

- вітаміну D або його аналогів,
- дієтичного кальцію та/або пероральних кальцій-вмісних харчових добавок;
- тiazидних діуретиків, коли це необхідно для лікування гіперкальціурії;
- фосфат-зв'язуючих засобів та дієти з низьким вмістом фосфатів;
- препаратів магнію за потреби.

Терапію розпочинають з комбінації активних метаболітів вітаміну D та препаратів кальцію у вигляді окремих лікарських засобів.

1. Вітамін D перорально

Відповідно до класифікаційної системи лікарських засобів АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), препарати вітаміну D поділяють таким чином:

A11C C Препарати вітаміну D та його аналогів

----- A11C C01 Ергокальциферол

----- A11C C02 Дигідротахістерол

----- A11C C03 Альфакальцидол

----- A11C C04 Кальцитріол

----- A11C C05 Холекальциферол

----- A11C C06 Кальцифедіол

----- A11C C20 Комбіновані засоби

Для кращого розуміння рекомендацій щодо лікування гіпаратиреозу усі препарати вітаміну D можна поділити наступним чином:

1) Нативний вітамін D (кальциферол):

- ергокальциферол (вітамін D₂),
- холекальциферол (вітамін D₃) (Декристал, Детримакс, Миролла Аква, Аквадетрим, Відеїн D₃ та ін.).

2) Структурні аналоги вітаміну D₂ (дигідротахістерол).

3) Активні метаболіти вітаміну D:

- альфакальцидол (альфаD₃Тева),

- кальцитріол (представлений на фармринку України у складі комбінованого препарату кальцію у поєднанні з вітаміном D3 – Кальцикер).

Доза вітаміну D вказується у мкг або МО (1 мкг = 40 МО). Середня рекомендована початкова доза активних метаболітів вітаміну D складає 400–800 МО на добу, але доза може коливатись в достатньо широких межах.

Міжнародні рекомендації по лікуванню гіпопаратиреозу перевагу надають активним метаболітам вітаміну D (альфакальцидол, кальцитріол) внаслідок їх короткого періоду напіввиведення з плазми, що дозволяє титрувати дозу через нетривалі інтервали часу порівняно з кальциферолами (нативними формами вітаміну D). Окрім того, активний вітамін D (1,25-дигідроксिवітамін D; кальцитріол) стимулює транспорт і всмоктування кальцію в кишечнику та сприяє ремоделюванню кісток. Оскільки ПТГ стимулює ниркове 1α -гідроксилювання 25-гідроксिवітаміну D, відсутність або недостача ПТГ при гіпопаратиреозі призводить до порушення перетворення неактивних форм вітаміну D в його активні метаболіти. Пікові концентрації кальцитріолу в сироватці крові досягаються протягом 3–6 годин після введення, а підвищення концентрації кальцію в сироватці зазвичай відбувається через 1–3 дні. Період напіввиведення у дорослих становить 5–8 годин.

Коригування дози доцільно проводити під контролем рівня кальцію крові не частіше, ніж кожні 2–3 дні, до досягнення нормальної концентрації кальцію в сироватці крові за відсутності симптомів гіпокальціємії. В подальшому рівень кальцію сироватки крові контролюється кожні 3–6 місяців. Якщо рівні кальцію не є оптимальними, доза активних метаболітів поступово титрується 1 раз у 2–3 дні.

За неможливості застосування препаратів активних метаболітів вітаміну D, дозволяється використання препаратів нативного вітаміну D – кальциферолу (переважно, холекальциферолу) в початковій дозі 400–800 МО з подальшим підвищенням дози до 2000 МО та іноді більше з потреби. Обґрунтування використання кальциферолів полягає в тому, що в багатьох тканинах внаслідок процесів гідроксилювання 25-гідроксиролекальциферола утворюється власний 1,25-дигідроксивітамін D (кальцитріол) та інші метаболіти вітаміну D. Останні можуть мати корисні несkeletalні ефекти. Крім того, у високих концентраціях 25-гідроксивітамін D, у який нативний вітамін перетворюється в печінці, має фармакологічні властивості, що імітують дію активних форм вітаміну. Якщо пацієнт отримує високі дози кальциферолу, то ефект збільшення дози оцінюють через 2–3 міс.

Слід зауважити, що титрування дози препаратів вітаміну Д має тривати допоки не зникнуть симптоми гіпокальціємії, а рівень кальцію не досягне цільових значень.

Найчастіші побічні ефекти терапії препаратами вітаміну Д:

- гіперкальціємія, гіперкальціурія з або без розвитку кальцифікації внутрішніх органів (найчастіше, нефрокальциноз);
- гіперфосфатемія;
- алергічні реакції;
- аритмії (частіше, тахікардія);
- підвищення рівня сечовини або креатиніну;
- розлад випорожнень, нудота;
- сонливість.

Титрування дози зі збільшенням дози активних препаратів вітаміну Д може допомогти зменшити кількість добавок кальцію, яких потребують пацієнти.

2. Препарати кальцію перорально

Використовують різні солі кальцію, лікувальну дозу яких встановлюють за елементарним кальцієм (в інструкції до кожного препарату вказується його вміст в 1 таблетці). Згідно з міжнародними рекомендаціями, середня терапевтична доза елементарного кальцію становить 800–2000 мг на добу. Необхідна кількість кальцію дуже різна, у деяких суб'єктів вона досягає 9 г/день. Оскільки кишківник у змозі абсорбувати близько 500 мг кальцію одночасно, доцільно не перевищувати цієї дози елементарного кальцію на один прийом.

Найефективнішими вважаються препарати карбонату кальцію, оскільки ця сіль має 40 % елементарного кальцію. Дані препарати рекомендовано приймати під час їжі.

Цитрат кальцію, що містить 20 % елементарного кальцію, рекомендований пацієнтам з ахлоргідрією, на тлі терапії інгібіторами протонної помпи, пацієнтам, які скаржаться на запори при застосуванні карбонату кальцію, та тим, хто віддає перевагу препаратам, що не прив'язані до прийомів їжі.

Найчастіші побічні ефекти терапії препаратами кальцію:

- гіперкальціємія, гіперкальціурія з або без розвитку кальцифікації внутрішніх органів (найчастіше, нефрокальциноз);
- загострення нирково-кам'яної хвороби, якщо вона мала місце до призначення лікування;
- порушення з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, здуття, нудота, запори);
- алергічні реакції.

3. Тіазидні діуретики

Тіазидні діуретики використовуються для посилення реабсорбції кальцію в дистальних ниркових каналцях та зменшення кальціурії. Доцільно використовувати у поєднанні з дієтою з низьким вмістом солі для сприяння затримці кальцію. Вплив на виведення кальцію можна помітити протягом 3–4 днів після початку лікування. Приєднання тіазидних діуретиків у ряді випадків дозволяє досягти зниження дози препаратів кальцію та активного метаболіту вітаміну D. Гіпокальціуричний ефект тіазидних діуретиків має дозозалежний характер, тому дози, які призначаються, є достатньо високими:

- Гідрохлортіазид в дозі від 25 до 100 мг на добу у 2 прийоми (у зв'язку з коротким періодом напіввиведення з плазми).
- Хлорталідон (дихлор, тахлон) 50–200 мг на добу вранці.

При застосуванні хворими на гіпопаратиреоз тіазидних діуретиків важливо контролювати рівень калію та магнію в сироватці крові, оскільки ниркові втрати внаслідок застосування зазначених лікарських засобів можуть призвести до гіпокаліємії або гіпомагніємії.

Тіазидні діуретики не слід застосовувати пацієнтам з аутоімунним поліендокринним синдромом 1 типу з наднирковою недостатністю та при деяких формах аутосомно-домінантного гіпопаратиреозу, які супроводжуються синдромом Барттера.

Добавки калію або калій- та магній-зберігаючий діуретик (наприклад, амілорид від 2,5 до 5 мг двічі на день) можна застосовувати разом із гідрохлортіазидом для запобігання гіпокаліємії та гіпомагніємії.

4. Фосфат-зв'язуючі лікарські засоби

Фосфат-зв'язуючі лікарські засоби (або фосфатбіндери) призначаються тільки у випадках визначення гіперфосфатемії значно вище норми ($> 6,5$ мг/дл). Механізм дії цієї групи препаратів обумовлений їхньою здатністю зв'язувати у кишечнику фосфор, що надходить з їжею.

Фосфатбіндери поділяють на три групи: алюмінієвмісні, кальцієвмісні та синтетичні, що не містять ані алюмінію, ані кальцію.

Препарати першої групи містять гідроокис алюмінію і застосовуються по 15–30 мл або 1–3 капсули перорально під час їжі.

До другої групи належать похідні кальцію: карбонат, глюконат, ацетат, лактат та ін. Препарати добре зв'язують фосфати, проте можливий розвиток гіперкальціємії. Препарати кальцію не призначають при концентрації фосфору в сироватці крові нижче 6 мг %.

Синтетичні полімерні фосфатбіндери, зокрема Ренагель (Севеламер), внаслідок відсутності в їх складі алюмінію й кальцію позбавлені ризику розвитку гіперкальціємії та алюмінієвої токсичності. Крім фосфат-

зв'язувальної дії, Севеламер знижує рівень загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Його призначають при концентрації фосфату в сироватці крові від 1,94 до 2,42 ммоль/л (6–7,5 мг/дл) по 1 таб. 3 рази на добу, при концентрації фосфату більш ніж 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл) – по 2 таб. 3 рази на добу.

Усі засоби для лікування гіперфосфатемії приймаються разом з їжею або одразу після неї.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок та гострою гіперфосфатемією використовують форсований діурез з метою прискорення екскреції фосфору нирками.

5. Препарати магнію використовуються в загальноприйнятих дозах за потреби під контролем рівня магнію в сироватці крові.

6. Замісна гормональна терапія аналогом ПТГ

Даний вид терапії не рекомендований для рутинного застосування. Він використовується у випадку, коли препарати кальцію у сполученні з активною формою вітаміну Д не дозволяють досягнути мети терапії, і лише якщо переваги терапії перевищують потенційний ризик для здоров'я (в експерименті на щурах використання рекомбінантного ПТГ здатне викликати остеосаркому).

Рекомбінантний ПТГ людини (Натпара) (на сьогодні не зареєстрований в Україні) застосовується у стартовій дозі 50 мкг підшкірно в стегно один раз на день на додачу до основної терапії. На початку терапії ПТГ добова доза вітаміну Д зменшується вдвічі. 1–2 рази на тиждень проводиться контроль рівня іонізованого кальцію крові та корекція терапії: доза або зменшується до 25 мкг, або збільшується до 75 чи 100 мкг.

N-термінальний фрагмент ПТГ – теріпаратид (Форстео) застосовується за аналогічною схемою у рекомендованій дозі 20 мкг. Максимальна доза становить 100 мкг одноразово.

Найчастіші побічні ефекти терапії аналогами ПТГ:

- біль у кінцівках, грудній клітині, м'язові судоми;
- нудота, блювання;
- анемія;
- головний біль, запаморочення, депресія, слабкість, астенія;
- задишка; відчуття серцебиття;
- гіперхолестеринемія, підвищене потовиділення.

Загалом менеджмент пацієнта з гіпопаратиреозом можна представити у вигляді наступної схеми (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Ведення пацієнта з гіпопаратиреозом

Основні складові терапії гіпопаратиреозу представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Основні препарати для лікування гіпопаратиреозу

Препарат	Доза	Коментарі/період напіввиведення
Кальцію карбонат або кальцію цитрат	Діапазон дози коливається від 500 до 3000 мг тричі на день, бажано під час їжі для посилення ефекту зв'язування фосфатів	Цитрат кальцію має переваги в разі використання інгібіторів протонної помпи
Холекальциферол (вітамін Д3)	Від 1000 до 100000 МО/день під контролем рівня 25-гідроксिवітаміну D	Період напіввиведення з плазми – 4–6 годин
Ергокальциферол (вітамін Д2)	50000 МО 1 раз на тиждень під контролем рівня 25-гідроксिवітаміну D	Період напіввиведення з плазми – 4–6 годин
Кальцитріол	0,25–3 мкг/день в декілька прийомів	Період напіввиведення з плазми – 5–8 годин
Альфакальцидол	0,5–6 мкг/день	Період напіввиведення з плазми – 3–6 годин
Тіазидні діуретики	25–100 мг/день	Період напіввиведення з плазми – 6–12 годин

Під час коригування дози кальцію та/або активного вітаміну D рівень кальцію в сироватці крові слід вимірювати щотижня або щомісяця залежно від клінічної ситуації. У пацієнтів, які досягли стабільного режиму дозування кальцію та активного вітаміну D, з або без вихідного вітаміну D або тіазидних діуретиків, рівень кальцію в сироватці крові слід вимірювати в середньому двічі на рік. Пацієнтам, у яких була схильність до гіперкальціурії, рекомендується вимірювати вміст кальцію в добовій сечі.

Для контролю застосовуються такі показники:

1. Скоригований рівень кальцію сироватки.
2. Кальцій сироватки: $1 \text{ ммоль/л} = 4 \text{ мг/дл}$, сироватковий фосфор: $1 \text{ ммоль/л} = 3,1 \text{ мг/дл}$.
3. Са–Р добуток.
4. Скоригований Са–Р добуток = $(4 \times \text{скоригований кальцій крові}) \times (3,1 \times \text{фосфор сироватки})$.

6. ГІПОТИРЕОЗ

Гіпотиреоз – це клінічний симптомокомплекс, що викликаний дефіцитом тироксину (Т4) і зумовленою цим недостатньою активністю трийодтироніну (Т3) з відповідним виникненням загального сповільнення обмінних процесів, розвитку інтерстиціального набряку та метаболічних зсувів.

Синдром гіпотиреозу може бути:

- первинним, що розвивається при безпосередньому ураженні щитоподібної залози та є найбільш розповсюдженим варіантом захворювання (близько 85–90 % всіх випадків);
- вторинним, який є наслідком недостатньої секреції гормону гіпофізу – ТТГ;
- третинним, що виникає при недостатності тиреотропін-рилізінг-гормону та може бути зумовлений пошкодженням гіпоталамусу або порушенням цілісності ніжки гіпофізу;
- периферичним (тканинним), як наслідок порушення біологічної дії тиреоїдних гормонів.

Залежно від клініко-лабораторних показників первинний гіпотиреоз поділяють на маніфестний (явний) та субклінічний, який не має клінічних симптомів та супроводжується ізольованим підвищенням рівня ТТГ від 4 до 10 мОд/л без змін рівнів власне гормонів щитоподібної залози (Т4 та Т3).

Основне завдання лікування при будь-якій формі гіпотиреозу – відновлення нормальних фізіологічних функцій всіх органів і систем, порушених внаслідок захворювання. Єдиним стандартом лікування, згідно з міжнародними протоколами, є адекватна замісна монотерапія левотироксином (L-тироксином). Тривалість дії препарату становить близько 24 годин. L-тироксин є прогормоном і його лікувальний ефект цього засобу зумовлений перетворенням його на активний метаболіт Т3 під дією тканинної дейодинази (як це відбувається у фізіологічних умовах).

Цілі замісної терапії L-тироксином:

- зникнення та/або зменшення проявів гіпотиреозу;
- нормалізація сироваткового рівня ТТГ та гормонів щитоподібної залози;
- уникнення передозування, особливо у літніх людей та в осіб з важкими серцево-судинними захворюваннями.

Доза замісної гормональної терапії залежить від багатьох факторів, зокрема ваги тіла, м'язевої маси, кількості залишкової тканини щитоподібної залози, що нормально функціонує, тощо. Особам молодого

і середнього віку (до 55 років) без супутніх захворювань може бути одразу призначена повна добова доза препарату, яка становить орієнтовно 1,6–1,8 мкг/кг. У пацієнтів з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи і старших за 55 років добова доза є нижчою – 0,9 мкг/кг ваги, та терапію рекомендовано розпочинати з низьких доз з повільним їх збільшенням для запобігання виникнення серцево-судинних подій. Така лікувальна схема обумовлена інотропним та хронотропним ефектами L-тироксину. В осіб без ішемічної хвороби серця (ІХС) вперше призначають терапію 50 мкг левотироксину, в той час як за наявності ІХС лікування завжди повинно починатися з більш низьких доз препарату (12,5–25 мкг/добу, іноді навіть з 6,25 мкг/добу) з поступовим збільшенням дози на 12,5–25 мкг кожні 6–8 тижнів. Критерієм адекватності лікування служить зникнення клінічних та лабораторних проявів гіпотиреозу. Контроль адекватності дози рекомендовано проводити один раз на 4–6 тижнів шляхом визначення рівня ТТГ. У більшості випадків покращення загального стану хворого на гіпотиреоз починається в перший тиждень з початку прийому лікарського препарату. Повне зникнення клінічних симптомів відбувається зазвичай протягом декількох місяців. У літніх людей і ослаблених хворих реакція на препарат розвивається повільніше. Після досягнення еутиреозу ТТГ слід виміряти наступного разу через 4–6 місяців, а потім 1–2 рази на рік для контролю компенсації. Цільовим параметром компенсації гіпотиреозу є досягнення рівня ТТГ 0,4–4,0 мОд/л. Для літніх пацієнтів межі нормальних значень ТТГ не такі суворі (подекуди до 6,0 мОд/л).

Оскільки основою вторинного гіпотиреозу є недостатня продукція ТТГ гіпофізом, в цьому випадку рівень останнього не може бути маркером компенсації захворювання і оцінка адекватності терапії здійснюється за рівнем вільного Т4. При цьому метою лікування є підтримання сироваткового рівня Т4 у верхній половині референтних значень. Водночас, у пацієнтів похилого віку та хворих із супутніми захворюваннями, які мають значний ризик ускладнень через передозування, цільове значення Т4 може бути нижчим.

L-тироксин потрібно приймати один раз на добу вранці натще щонайменше за 30 хвилин до сніданку. Деякі препарати (наприклад, карбонат кальцію, інгібітори протонної помпи, секвестранти жовчних кислот – холестирамін і колесевелам, фосфатні сполучні речовини, сульфат заліза, алюміній-вмісні антациди, сукральфат та інші засоби, що нейтралізують підвищену кислотність) можуть змінювати поглинання левотироксину, тому рекомендується за можливості відокремити його прийом (щонайменше на 4 години) від інших лікарських препаратів, які потенційно можуть заважати всмоктуванню.

В окремих випадках, коли неефективна терапія максимальними чи субмаксимальними дозами L-тироксину (біля 200 мкг/добу), а також в ситуації, коли збільшення дози левотироксину не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії, що викликає у пацієнтів невдоволення терапією, яка проводиться, можливо призначення препаратів Т3 (ліотиронін) у дозах 0,02–0,1 мг/добу. Максимальна добова доза становить 200–300 мкг. Препарат використовується одночасно з L-тироксином або у вигляді фіксованих комбінацій Т3 та Т4 (наприклад, новотиралу (20/100) або тиреотому (10/40)). Таке лікування, згідно з міжнародними рекомендаціями, слід вважати експериментальним. За необхідності, комбіновану терапію рекомендується розпочинати, виходячи зі співвідношення L-тироксин: Т3 між 13:1 і 20:1, яке є найбільш фізіологічним, при цьому дозу Т3 доцільно поділяти на 2 прийоми з огляду на його короткотривалу дію. Терапія L-тироксин+Т3 не рекомендована під час вагітності та за наявності порушень ритму серця.

До найчастіших побічних ефектів препаратів замісної гормональної терапії, найбільш характерних для передозування, відносяться:

- тахікардія, порушення серцевого ритму, погіршення перебігу ІХС;
- підвищення артеріального тиску;
- диспептичні явища та болі в епігастрії.

У випадку появи вищевказаних скарг доцільно, перш за все, оцінити адекватність замісної гормональної терапії і знизити дозу при передозуванні.

Треба зазначити, що частіше за все замісна гормональна терапія призначається довічно, оскільки вкрай рідко спостерігається відновлення гормональної функції щитоподібної залози до еутиреоїдного стану.

Лікування гіпотиреозу при вагітності

У результаті природних змін, що відбуваються при вагітності, інтерпретація показників функції щитоподібної залози у вагітних має певні особливості. Зокрема, референтні діапазони рівнів ТТГ становлять для:

- першого триместру вагітності 0,1–2,5 мОд/л,
- другого – 0,2–3,0 мОд/л,
- третього – 0,3–3,0 мОд/л.

Хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно досягти рівня ТТГ у межах $\leq 2,5$ мОд/л. При настанні вагітності потрібно одразу збільшити дозу левотироксину на 25–30 % (за деякими рекомендаціями – до 50 %). При гіпотиреозі, що вперше був діагностований під час вагітності, слід одразу призначати повну замісну дозу L-тироксину. Стан компенсації за рівнем ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів

вагітності та принаймні один раз протягом другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнями). Якщо не досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. Одразу після пологів дозу левотироксину повертають до такої, що була до вагітності, і досліджують функціональний стан щитоподібної залози приблизно через 6 тижнів після пологів.

Лікування субклінічного гіпотиреозу

Тактика лікування субклінічного гіпотиреозу відрізняється індивідуальним підходом до призначення замісної терапії. Остання застосовується у випадку зростання ТТГ в динаміці спостереження на тлі високих титрів антитиреоїдних антитіл. Обов'язковим є призначення L-тироксину при субклінічному гіпотиреозі за умов наявної вагітності або такої, що планується.

7. ЙОДОДЕФІЦІТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Основним наслідком нестачі йоду в довкіллі є ендемічний зоб. Водночас, спектр йододефіцитних захворювань досить широкий і залежить від періоду життя, в якому ці захворювання проявляються (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Спектр проявів йододефіцитних захворювань

Період життя	Можливі прояви
Плід	Смерть Вади розвитку
Новонароджений	Низька маса тіла при народженні Вроджені аномалії Частий розвиток інфекційних захворювань Гіпотиреоз
Діти та підлітки	Ендемічний зоб Гіпотиреоз Порушення розумового і фізичного розвитку Порушення формування репродуктивної функції
Дорослі	Ендемічний зоб Гіпотиреоз Зниження фізичної та інтелектуальної працездатності
Жінки дітородного віку	Ендемічний зоб Анемія Безпліддя Невиношування вагітності Передчасні пологи Ризик народження дитини з розумовою відсталістю

З метою подолання недостатності йоду використовують методи індивідуальної, групової та масової йодної профілактики.

Індивідуальна йодна профілактика полягає у споживанні продуктів із підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря), а також лікарських препаратів, що забезпечують надходження фізіологічної кількості йоду (йодид калію щоденно після їжі). Добова потреба в йоді залежить від віку й фізіологічного стану людини та представлена в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Добова потреба в йоді у різні періоди життя

Період життя	Рекомендована доза йодиду калію
Діти від 0 до 59 міс.	90 мкг на день
Діти від 6 до 12 років	120 мкг на день
Підлітки і дорослі	150 мкг на день
Вагітні та жінки в період лактації	250 мкг на день

При використанні великих доз йоду є певний ризик маніфестації або погіршення перебігу аутоімунного тиреоїдиту, тому перед призначенням препаратів йоду слід виключити наявність у хворого цього захворювання. Також не слід використовувати препарати йоду особам, старшим за 45 років, оскільки при цьому підвищується ризик розвитку йод-індукованого тиреотоксикозу, особливо у пацієнтів з нерозпізнаним вузловим токсичним зобом.

Групова йодна профілактика передбачає призначення препаратів йоду під контролем спеціалістів у групах найбільшого ризику розвитку йододефіцитних захворювань (діти, підлітки; вагітні і жінки, які годують груддю; особи дітородного віку; особи, які тимчасово проживають в ендемічному зобному регіоні; при обтяженій спадковості з патології щитоподібної залози; пацієнти, які завершили курс лікування ендемічного зоба), особливо в організованих колективах (дитячі садки, школи, інтернати).

Масова йодна профілактика вважається найефективнішим і найекономічнішим методом і досягається шляхом додавання солей йоду (йодиду або йодату калію) до найпоширеніших продуктів харчування (кухонної солі, хліба, води) та розрахована на всіх жителів певного ендемічного регіону.

Показання для призначення препаратів йоду:

- профілактика дефіциту йоду й розвитку дифузного нетоксичного зобу (в дозах відповідно до віку й фізіологічного стану людини);
- лікування дифузного нетоксичного зоба у дітей, підлітків і дорослих (особливо у вагітних жінок і впродовж лактації);
- комплексна терапія дифузного нетоксичного зоба в поєднанні з L-тироксином.

Протипоказання для призначення препаратів йоду:

- гіперфункція щитоподібної залози будь-якої етіології;
- вузловий зоб із підвищеним накопиченням радіоактивного йоду у вузлі і/або зниженою (< 0,5 мОД/л) базальною концентрацією ТТГ в крові;
- підвищена чутливість до йоду.

Рекомендації щодо йодної профілактики та лікування надані в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Призначення препаратів йоду з профілактично-лікувальною метою

Мета призначення	Період життя	Рекомендована доза йодиду калію
Профілактика розвитку ендемічного зоба	Діти віком від 1 року Підлітки та дорослі Вагітність та годування груддю	50–100 мкг йоду на добу, тривалість лікування 2–4 тижня 100–200 мкг йоду на день 100–200 мкг йоду на день
Профілактика рецидиву зоба після хірургічного втручання або після завершення курсу лікування препаратами гормонів щитоподібної залози		100–200 мкг йоду на добу щоденно
Лікування еутироїдного зоба	Дітям віком від 1 року Підлітки та дорослі пацієнти молодого віку	100–200 мкг йоду на добу, тривалість курсу лікування становить 2–4 тижня 200 мкг йоду на добу; тривалість курсу лікування від 6 місяців до 2 років

Для лікування дифузного нетоксичного зоба використовують препарати йодиду калію (в Україні зареєстровані Йодомарин, Йодид-Фармак, Йод-норміл), які містять його фізіологічні добові кількості (100–200 мкг), що забезпечує рівномірне фізіологічне надходження йоду без ризику виникнення алергії на його високий вміст. Зменшення розмірів щитоподібної залози зазвичай відбувається через 6–9 місяців від початку лікування. Тривалість курсу терапії повинна становити від 6 місяців до 2 років. Надалі для профілактики рецидиву призначають прийом профілактичних доз препаратів йоду 100–200 мкг. Контрольні огляди проводяться з інтервалами 3–6 місяців (вимір окружності шиї, пальпація зоба для виявлення вузлів, ультразвукове дослідження).

При відсутності ефекту від монотерапії препаратами калію йодиду (метод вибору при лікуванні йододефіцитних тиреопатій у дітей і молодих людей) додають L-тироксин у супресивній дозі (патогенетичний метод). При великому зобі ця комбінація можлива на початку лікування. Метою такої схеми є підтримання дещо зниженого або низьконормального рівня ТТГ, у зв'язку з чим препарат призначається у дозі 75–150 мкг на добу. На тлі такої терапії зменшення об'єму щитоподібної залози відбувається у більшості пацієнтів. Після цього обговорюється переведення пацієнта на монотерапію препаратами йодиду калію, оскільки доцільність тривалої супресивної терапії L-тироксином є сумнівною. Використовують препарати йодиду калію та L-тироксину або їх фіксовані комбінації: йодтирокс (містить 100 мкг тироксину і 100 мкг йоду) 1 табл. на день, тиреокомб (70 мкг тироксину і 150 мкг йоду).

Тривалість курсу лікування при використанні будь-якої схеми повинна складати від 6 місяців до 2 років. Для профілактики рецидиву зоба призначають прийом профілактичних доз йоду (100–200 мкг).

Не рекомендується застосування будь-яких препаратів йоду при гіпотиреозі, за винятком тих випадків, коли зниження функції щитоподібної залози обумовлено дефіцитом йоду. Призначення йоду слід уникати також при терапії радіоактивним йодом, наявності або підозрі на злоякісне утворення щитоподібної залози.

8. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Метаболічний синдром – це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), в основі яких лежить первинна інсуліно-резистентність та компенсаторна системна гіперінсулінемія.

Критерії метаболічного синдрому неодноразово переглядалися численними авторитетними експертними організаціями. Найбільш сучасні з них представлені в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Критерії метаболічного синдрому за версією Міжнародної федерації діабету (IDF)

Показник	Значення
Окружність талії (ОТ)	> 94 см для чоловіків та > 80 см для жінок
Тригліцериди (ТГ)	> 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл) або лікування раніше діагностованої гіпертригліцеридемії
Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) для чоловіків < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) для жінок або лікування раніше діагностованої дисліпідемії
Артеріальний тиск (АТ)	Систолічний > 130 або діастолічний > 85 мм рт. ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії (АГ)
Цукор плазми крові (ЦК) натщесерце	> 6,1 ммоль/л (> 110 мг/дл) або діагностований раніше цукровий діабет (ЦД) 2 типу. При ЦК натще >6,1 ммоль/л рекомендовано проведення ОТТГ

Якщо у пацієнта наявні принаймні три з перелічених ознак, вважається, що він має метаболічний синдром.

Основною метою лікування метаболічного синдрому є попередження розвитку гострих судинних катастроф (зокрема, інфаркту міокарда, інсульту), а також хронічних ускладнень, притаманних захворюванням, що входять до даного симптомокомплексу.

Конкретні цілі лікування метаболічного синдрому:

1. Зниження маси тіла зі швидкістю не більше 0,5–1 кг на тиждень.

Найближча ціль – 2 кг на місяць.

Віддалені цілі – 6–10 кг за 6 місяців.

Пропонується зниження маси тіла на 5–10 % за 3–6 місяців терапії. Значнішу (15–20 % і більше) втрату маси тіла можна рекомендувати пацієнтам з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м² за наявності коморбідних захворювань.

2. Утримання нової, більш низької маси тіла та попередження повторної прибавки ваги, що дозволяє зменшити ризики для здоров'я, а також покращити перебіг захворювань, асоційованих з ожирінням.

3. Зменшення виразності або усунення проявів метаболічного синдрому: нормалізація рівня АТ, компенсація вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів.

4. Покращення якості життя, самопочуття, підвищення працездатності.

Першим кроком в лікуванні метаболічного синдрому є корекція харчування. Існують загальні принципи:

– кількість прийомів їжі має бути підібрана індивідуально до кожного пацієнта і може поділятися як на три основні прийоми, так і дрібними порціями до 6 разів на добу;

– необхідно виключити фаст-фуд, значно зменшити споживання продуктів з високим вмістом жиру, легкозасвоюваних вуглеводів (солодощів, білої здоби, солодких напоїв);

– збільшити споживання овочів і фруктів (не менше 400 г овочів і фруктів на день), достатня кількість зернових (каші, цільнозерновий хліб);

– обмежити застосування солі до 5–6 г на день в осіб з підвищеним АТ (з урахуванням солі, яка міститься в продуктах);

– ні в якому разі не можна голодувати.

Обов'язковим є проведення корекції харчової поведінки, яка порушується внаслідок серотонінової недостатності систем головного мозку, що регулюють апетит.

Паралельно з правильним харчуванням вкрай важливим є дотримання адекватного фізичного навантаження. Приділяти вправам потрібно не менше 30 хвилин на день.

Медикаментозне лікування метаболічного синдрому

1. Медикаментозне лікування ожиріння призначається при:

– неефективності немедикаментозних засобів – зменшення маси тіла менше ніж на 5 % від вихідного рівня протягом 3 місяців лікування;

– високому ступені ожиріння;

– необхідності швидкого зниження ваги за умов коморбідної патології.

У 2020 році Food and Drug Administration США схвалили 5 препаратів для лікування ожиріння:

- орлістат;
- комбінація фентермін + топірамаат;
- лоркасерін;
- комбінація налтрексон + бупропіон;
- ліраглутид.

Орлістат (аналоги зареєстровані в Україні – Ксенікал, Орлікел, Орліп) має периферичну дію шляхом інгібування шлунково-кишкової ліпази. При цьому зазначені ферменти втрачають здатність розщеплювати жири, що надходять з їжею у формі тригліцеридів, на вільні жирні кислоти, які всмоктуються, і моногліцериди. Завдяки такій дії зменшується кількість калорій, які надходять в організм. Через 24–40 годин відзначається збільшення концентрації жиру в калових масах, що може викликати діарею. Виразність цього побічного ефекту залежить від кількості споживаних жирів та додатково мотивує пацієнтів дотримуватися дієти. Орлістат призначається по 120 мг 3 р/добу під час або не пізніше, ніж через 1 год після основних прийомів їжі. Відповідно до сучасних рекомендацій, максимальна тривалість лікування становить 4 роки.

Комбінація фентермін + топірамаат представлена препаратом *Qsymia* (станом на 2023 рік не зареєстрований в Україні). Залежно від дози компонентів капсули *Qsymia* випускаються у наступних чотирьох комбінаціях фентермін / топірамаат уповільненого вивільнення: 3,75 мг/23 мг; 7,5 мг/46 мг; 11,25 мг/69 мг; 15 мг/92 мг.

Дія симпатоміметика фентерміну заснована на вивільненні норадреналіну і, за рахунок цього, придушенні апетиту. Протиепілептичний препарат топірамаат належить до класу сульфат-заміщених моносахаридів. Його вплив на масу тіла пов'язаний з селективним зменшенням утворення та накопичення ліпідів в жировій клітковині. Здатність топірамаата знижувати вагу є дозозалежною і повністю оборотна при зменшенні дози препарату. Оскільки комбінація фентермін + топірамаат має центральний механізм дії, найбільш розповсюджені побічні ефекти можуть включати запаморочення, інсомнію, сухість у роті, зміну почуття смаку, парестезії у кінцівках, розлади поведінки аж до появи думок про суїцид, порушення уваги та пам'яті, відчуття прискороного серцебиття у спокої, судоми, закрепи, сечокам'яну хворобу, метаболічний ацидоз. Початкова доза препарату складає 3,75/23 мг протягом 14 днів, в подальшому призначається 7,5/46 мг перорально один раз на добу вранці.

Лоркасерін (Белвік) є агоністом серотонінових 2C-рецепторів, активація яких в головному мозку сприяє пришвидшенню насичення навіть при невеликій кількості спожитої їжі та блокує почуття голоду. Лоркасерін призначається по 10 мг 2 рази на добу. Оскільки лоркасерін має також центральний механізм дії, його побічні ефекти схожі на ті, що зустрічаються при прийомі комбінації фентерміну та топірамаату.

Антагоніст опіюїдних рецепторів налтрексон в комбінації з антидепресантом бупропіоном (препарат *Контрейв*, станом на 2023 рік не

zareestrovaniy v Ukraini) efektyvniy v likuvanni ozhirinnia za rachunok psixotropnoho efektu. Preparat priznacheniy dlya vplivu na tsentralnu nervovu sistemu z metoju polegshennia psixologichnoho stanu pacienta, yakiy перейшов на іншу систему харчування і змінив спосіб життя. Побічні ефекти схожі на ті, що були вказані вище для препаратів з центральним механізмом дії. Початкова доза комбінованого препарату становить 8/90 мг, в подальшому 16/180 мг.

Ліраглутид (агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1)) (Саксенда) призводить до зниження маси жирової тканини за рахунок зменшення споживання їжі та регуляції апетиту за допомогою посилення відчуття наповнення шлунка та насичення, одночасно послаблюючи відчуття голоду. Зниження маси тіла відбувається завдяки переважній втраті вісцерального жиру порівняно з підшкірним. Відповідно до офіційної інструкції до застосування, Саксенду застосовують для зменшення маси тіла у дорослих пацієнтів з початковим ІМТ більше 30 кг/м² або від 27 до 30 кг/м² за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з надмірною вагою, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Preparat випускається у шприц-ручках. Початкова доза препарату становить 0,6 мг 1 раз на добу п/ш. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення цільової добової дози 3,0 мг. Тобто період титрації дози становить 4 тижні. Якщо через 3 місяці прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда слід припинити. Найбільш розповсюдженими побічними ефектами препарату є відчуття гіпоглікемії, безсоння, запаморочення, астенія, втома, різноманітні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, закреп або діарея та ін.), жовчокам'яна хвороба, реакції в місцях ін'єкцій.

Не рекомендовано починати фармакотерапію ожиріння у вагітних, жінок, які годують грудьми, та тих, хто намагається завагітніти. Немає даних стосовно часу припинення медикаментозного лікування ожиріння перед зачаттям.

Слід також зауважити неможливість прогнозування ефективності того чи іншого засобу у лікуванні конкретного пацієнта з ожирінням. Лікарські препарати проти ожиріння є частиною довготривалої терапії. Проте, доведено, що після припинення терапії маса тіла може збільшитися.

2. Корекція інсулінорезистентності

- **Бігуаніди (метформін)** – здатні зменшувати продукцію глюкози печінкою, гальмувати всмоктування глюкози в тонкому кишечнику, підвищувати чутливість тканин до інсуліну. Доза препарату становить 500–2000 мг на добу під час або одразу після прийому їжі. Найчастішими небажаними реакціями, особливо на початку лікування, є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми зазвичай минають самостійно. Якщо вони зберігаються, рекомендовано знизити дозу препарату до максимально переносимої.

- **Інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза, воглібоза)** – викликають зворотню блокаду альфа-глюкозидази (глюкомілази, мальтази) в верхньому відділі тонкої кишки. Це призводить до порушення ферментативного розщеплення полі- та олігосахаридів і всмоктування моносахаридів, внаслідок чого запобігається розвиток постпрандіальної гіперглікемії і знижується рівень інсуліну. Оскільки інгібітори альфа-глюкозидази блокують деградацію складних вуглеводів до глюкози, ці складні вуглеводи засвоюються бактеріями товстої кишки, викликаючи такі побічні ефекти, як метеоризм і діарея. Ці прояви дозозалежні, у зв'язку з чим зазвичай рекомендується починати з низької дози та поступово збільшувати дозу до бажаної – 50–100 мг тричі на добу.

- **Тіазолідиндіони (ТЗД) (піоглітазон)** – як селективні агоністи γ -PPAR-рецепторів у жировій, м'язовій тканинах та в печінці, знижують периферичну інсулінорезистентність, в результаті чого збільшується витрата інсулінзалежної глюкози та знижується викид глюкози з печінки. Серед можливих побічних ефектів піоглітазону вказуються порушення зору та набряк макули, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит, гіпестезія та безсоння, рак сечового міхура, біль у кінцівках, зростання аланінової амінотрансферази. Рекомендована доза препарату становить 15–45 мг 1 раз на добу.

- **аГПП-1 (ліраглутид (віктоза), семаглутид)** – глюкозозалежно стимулюють синтез інсуліну і пригнічують синтез глюкагону. Механізм зниження рівня глюкози в крові включає також незначне уповільнення спорожнення шлунка. Використовуються у хворих з діагностованим ЦД 2 типу. Препарат випускається у шприц-ручках. Доза ліраглутиду становить 0,6 (початкова) – 1,8 мг (цільова) 1 раз на добу підшкірно, семаглутиду – 0,25 мг 1 раз на тиждень підшкірно зі збільшенням дози за 1 місяць прийому до 0,5 мг на тиждень (станом на 2023 рік не зареєстрований в Україні). Побічні ефекти ті ж самі, що і при використанні інших аГПП-1 (див. вище).

За наявності ЦД 2 типу його лікування здійснюється за загальноприйнятими алгоритмами.

3. Корекція порушень ліпідного обміну (інгібітори 3-гідроксі-3-метилглутарил-кофермент А редуктази, деривати фіброевої кислоти) (див. відповідний розділ).

4. Лікування АГ (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, β -блокатори, комбіновані антигіпертензивні препарати) (див. відповідний розділ).

Хірургічне лікування метаболічного синдрому (зокрема, ожиріння)

При вираженому ожирінні ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$ за умов наявності важкої коморбідної патології та неефективності медикаментозних та немедикаментозних засобів) доцільно розглянути можливість застосування бариатричної хірургії. Баріатричні операції не є косметичним втручанням, а, передусім, спрямовані на уникнення патологічних наслідків морбідного ожиріння. На сьогодні застосовуються різноманітні методики (переважно лапароскопічні), які можна поділити на 3 основні групи:

1. Мальабсорбтивні втручання, що знижують всмоктування поживних речовин за рахунок «виключення» частини шлунково-кишкового тракту з процесу травлення.

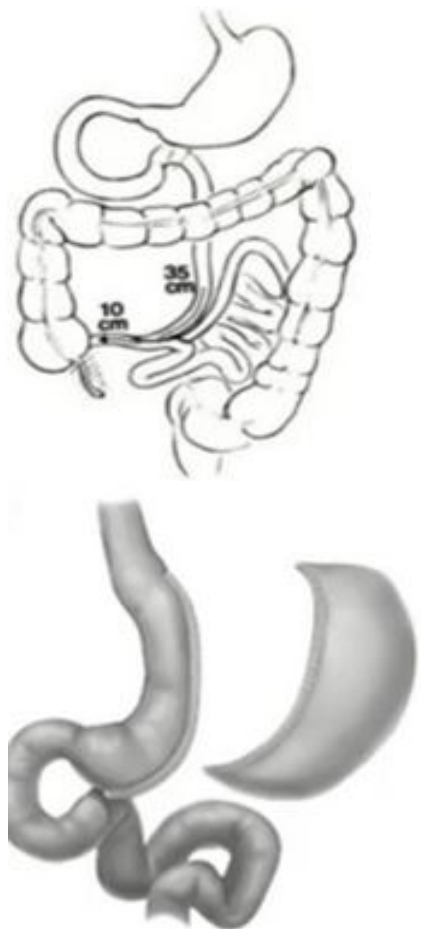
До них належать:

- Єюноілеошунтування;
- єюноколошунтування.

2. Гастрорестриктивні (або гастрообмежувальні) операції, завдяки яким у пацієнта зменшується об'єм шлунка, виникає почуття швидкого насичення, підвищується стимуляція шлункових механічних та хімічних рецепторів, знижується швидкість спорожнення шлунка та модулюється рівень шлункових гормонів, що сприяли розвитку ожиріння. До них належать:

- бандажування шлунка;
- вертикальна бандажована гастропластика;
- рукавна резекція шлунка (sleeve gastrectomy).

Деякі ендоскопічні процедури також імітують зменшення розмірів шлунка шляхом розміщення



спеціальних тимчасово введених пристроїв, таких як інтрагастральні балони, транспілоричні човники та інше.



3. Комбіновані операції:

- шунтування шлунка;
- біліопанкреатичне шунтування.

Оцінка результатів терапії ожиріння.

1. Відсутність прибавки маси тіла в подальшому – задовільний результат.

2. Зменшення маси тіла на $> 5\%$ і утримання ваги на тому ж рівні – добрий результат.

3. Зменшення маси тіла на $> 10\%$ і утримання ваги на тому ж рівні – відмінний результат.

9. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

9.1. Гіперкальціємічний гіперпаратиреоїдний криз

Гіперкальціємічний криз – це важка інтоксикація кальцієм, що загрожує життю, яка розвивається внаслідок перевищення критичного рівня кальцію у сироватці крові (3,5–5 ммоль/л).

Провокуючі фактори розвитку кризу (на тлі наявної гіперкальціємії):

- інфекції;
- переломи;
- вагітність;
- багаторазова груба пальпація ділянки щитоподібної залози.

Першочерговим завданням терапії є нормалізація об'єму циркулюючої крові.

1. Регідратація:

- 0,9 % хлорид натрію;
- 5 % розчин глюкози.

Сумарний об'єм інфузії складає до 4000–6000 мл/добу і залежить від ступеня дефіциту рідини. Співвідношення хлориду натрію та глюкози – 3:1–4:1. Осмоляльність плазми крові слід підтримувати на рівні 280–290 мОсм/кг.

2. Форсований діурез

Одночасно з в/в введенням розчинів для гідратації призначаються петльові діуретики (наприклад, фуросемід, лазікс) 20–40 мг в/в кожні 4 години для підвищення екскреції кальцію з сечею.

3. Кальцитонін (міакальцик)

5–10 МОд/кг/добу в/в крапельно кожні 12 годин, а потім в тій же дозі в/м 1–2 рази на день (розчин для ін'єкцій 100 МОд/мл, в ампулах по 1 мл).

До вказаних раніше побічних ефектів додаються місцеві реакції у місці ін'єкції.

4. Бісфосфонати

Треба мати на увазі, що ефект цих препаратів помітний лише через 48–72 години після введення.

9.2. Гіпокальціємічний криз

Гіпокальціємічний криз (гостра гіпокальціємія) – гострий стан, який виникає внаслідок критичного зниження рівня кальцію в сироватці і проявляється важким судомним синдромом (тетанією). Порівняно з гі-

перкальціємічним кризом, гостра гіпокальціємія спостерігається частіше та є менш загрозливою для життя хворого.

Провокуючі чинники:

- недостатня мобілізація кальцію (гіпопаратиреоз, псевдогіпопаратиреоз);
- неповне всмоктування (синдром мальабсорбції, діарея);
- посилення втрати кальцію (рахіт, гіповітаміноз D, остеомалія, лактація);
- підвищення потреби в цьому мінералі (вагітність);
- недостатній синтез кальцитріолу та гіперфосфатемія (хронічна ниркова недостатність).

У практичній діяльності лікаря-ендокринолога головною причиною гіпокальціємії, в тому числі гострої, є гіпопаратиреоз, котрий виникає в результаті пошкодження паращитоподібних залоз під час оперативних втручань з приводу захворювань щитоподібної залози або гіперпаратиреозу.

Гіпокальціємічний криз – це стан, що потребує миттєвої допомоги задля збереження життя пацієнта.

Лікування

1. В/в заміщення рідини з одночасним введенням препаратів кальцію

В/в введення солей кальцію проводиться у два етапи.

I етап: одна або дві ампули (10–20 мл) 10 % розчину кальцію глюконату, що містить 90–180 мг елементарного кальцію (10 мл глюконату кальцію містить 90 мг елементарного кальцію) розчиняють в 50 мл 5 % декстрози (глюкози) та вводять протягом 10–20 хвилин під контролем електрокардіограми (ЕКГ).

II етап: в/в інфузія глюконату кальцію із розрахунку 0,5–1,5 мг/кг/год протягом 8–10 годин. Зазвичай 100 мл 10 % глюконату кальцію (10 ампул по 10 мл) розчиняють в 1 л фізіологічного розчину або 5 % глюкози та вводять в/в крапельно зі швидкістю 50–100 мл за годину.

Як альтернативний засіб може бути використаний 10 % розчин хлориду кальцію (10 мл хлориду кальцію містить 272 мг елементарного кальцію), але через його подразнюючу дію на вени він рекомендований до використання через центральний венозний доступ.

Інфузію необхідно продовжувати до досягнення нормокальціємії та появи ефекту від лікування основної причини кризи.

Застереження: великі об'єми інфузії кальцію не показані пацієнтам з термінальною стадією хронічної хвороби нирок або для тих, хто знаходиться на гемодіалізі.

Можливі побічні ефекти препаратів кальцію для в/в призначення:

- місцевий тромбофлебіт,
- кардіотоксичність,

- артеріальна гіпотензія,
- присмак кальцію в роті,
- відчуття жару в тілі,
- нудота та блювання,
- синкопальні стани,
- алергічні реакції.

2. Лікування основної причини кризи (розпочинається за першої можливості).

3. Корекція дефіциту вітаміну Д (альфакальцидол або кальцитріол перорально) (див. розділ, присвячений лікуванню гіпаратиреозу).

4. Корекція дефіциту магнію в разі потреби (30 мл 25 % сульфату магнію розчинити в 500 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози) під контролем рівня магнію крові.

NB! Досвід використання аналогів ПТГ в цьому гострому стані надто обмежений, тому ці препарати не включені до сучасних міжнародних рекомендацій.

Гіпотиреоїдна (мікседематозна) кома

Гіпотиреоїдна кома – це кінцева стадія нелікованого чи неправильно лікованого гіпотиреозу будь-якої форми, яка часто призводить до смерті хворого.

Фактори, що провокують кому у пацієнта з гіпотиреозом:

- супутні захворювання, зокрема інфекції чи інсульт;
- прийом транквілізаторів;
- переохолодження;
- травма;
- крововтрата;
- інфаркт міокарда;
- гіпоксія;
- гіпоглікемія.

Як і при інших критичних станах, необхідна термінова госпіталізація хворого у відділення інтенсивної терапії.

Лікувальна програма при гіпотиреоїдній комі включає наступні основні напрямки.

1. Замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів:

- левотироксин 200–400 мкг в/в, у наступні дні – по 50–100 мкг/добу в/в; за неможливості парентерального введення використовують таблетований препарат через назогастральний зонд;
- ліотиронін (Т3) як доповнення до L-тироксину в невеликих дозах 5–20 мкг через назогастральний зонд з подальшим зниженням на 2,5–10 мкг через кожні 8 годин. Доцільність додавання Т3 обумовлена тим, що конверсія Т4 в Т3 у хворих з мікседематозною комою може

бути зменшена; проте використання цієї методики, за деякими даними, супроводжується зростанням смертності.

Лікування препаратами тиреоїдних гормонів здійснюють під контролем ЕКГ, частоти пульсу та дихальних рухів, АТ, температури тіла. Для пацієнтів з невеликою вагою, літніх хворих з ІХС та аритмією в анамнезі дози повинні бути меншими.

2. Застосування глюкокортикоїдів (ГК) (перед введенням тиреоїдних гормонів) у дозах, що відповідають стресовому стану, для запобігання гострої надниркової недостатності:

- гідрокортизону гемісукцинат по 50–100 мг кожні 6–8 годин в/в;
- преднізолон по 15–30 мг кожні 6–8 годин в/в.

У разі позитивної динаміки стану хворого дози ГК поступово зменшують.

3. Боротьба з гіповентиляцією та гіпоксією:

- кордіамін по 2–4 мл кожні 6–8 годин в/в;
- інгаляція зволоженого кисню;
- штучна вентиляція легень (необхідна в більшості випадків до моменту відновлення свідомості).

4. Корекція гіпотермії

Рекомендують пасивне зігрівання хворого за допомогою обгортання ковдрою (при кімнатній температурі не вище 25°C). Не можна використовувати грілки. Підвищення температури повинне бути на 1°C за 1 годину. Форсоване зігрівання може погіршити стан пацієнта, викликаючи вазодилатацію та артеріальну гіпотонію.

5. Симптоматична терапія:

- з метою корекції гіпоглікемії – в/в 40 % розчин глюкози 20–40 мл, в подальшому – 5 % розчин глюкози в/в крапельно до 1 л/добу;
- у разі критичної анемії (концентрація гемоглобіну менш ніж 50 г/л) – переливання еритроцитарної маси;
- при вираженій гіпотензії, насамперед, активізують терапію гідрокортизоном, за необхідності вводять ангіотензинамід з розрахунку 4 мкг/хв в/в крапельно (вазоконстриктори з групи адреноміметиків протипоказані!);
- з метою індукції діурезу – фуросемід 40–120 мг в/в.

9.3. Гостра надниркова недостатність (наднирковий криз)

Гостра надниркова недостатність (ГНН) або наднирковий криз – це важке ускладнення хронічної недостатності кори наднирників (ХНН), що розвивається внаслідок різко вираженої невідповідності між низьким

рівнем кортикостероїдів в організмі та підвищеною потребою в них і характеризується надзвичайним загостренням усіх симптомів гіперкортицизму.

Фактори, що провокують криз у пацієнта з ХНН:

- гострі інфекційно-запальовальні процеси будь-якої локалізації, особливо великі та значно виражені (наприклад, важка пневмонія і т. п.);
- хірургічні втручання без внесення відповідних поправок до замісної терапії ГК;
- виражений психоемоційний стрес;
- важке, інтенсивне фізичне навантаження;
- вагітність та пологи;
- необґрунтоване зменшення дози ГК або припинення замісної терапії;
- алкогольна інтоксикація;
- лікування інсуліном, морфіном, снодійними засобами, сечогінними препаратами.

Тактика лікаря при виявленні ГНН включає декілька ключових моментів.

1. В разі підозри на ГНН пацієнт потребує миттєвого призначення 100 мг *гідрокортизону в/в або в/м* з наступним введенням 200 мг гідрокортизону протягом найближчих 24 годин (у вигляді тривалої інфузії або в/м ін'єкцій по 50 мг кожні 6 годин).

NB! Для в/в та в/м введення використовується гідрокортизону гемісукцинат (ампули по 25 та 100 мг). Суспензія гідрокортизону ацетату призначена виключно для внутрішньосуглобового введення.

Якщо препарати гідрокортизону недоступні, може бути використаний преднізолон (ампули по 30 мг/мл) у відповідній дозі. Препаратом останньої лінії є дексаметазон (ампули по 4 мг/мл), який дозволений для використання виключно в разі відсутності інших вищевказаних препаратів ГК.

2. *Регідратація* проводиться в/в інфузією 1000 мл ізотонічного (0,9 %) розчину натрію хлориду протягом першої години з наступною в/в регідратацією за загальноприйнятими алгоритмами: як правило, 4–6 л протягом 24 годин з моніторингом перенавантаження рідиною у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у хворих похилого віку.

Треба мати на увазі, що рівень АТ буде підтримуватись на належному рівні лише за умов поєднання адекватної регідратації із введенням ГК, оскільки основою патогенезу стану є недостатність гормонів кори наднирників.

3. Зниження дози гідрокортизону можливе після клінічного одужання. У пацієнтів з первинною наднирковою недостатністю замісна терапія мінералокортикоїдами має бути розпочата в початковій

дозі 0,1 мг на добу щойно добова доза ГК буде зменшена нижче 50 мг гідрокортизону на добу.

4. В разі необхідності, проводиться стандартна корекція гіпоглікемії, відновлення порушень електролітного балансу та білкового обміну.

5. Профілактика ГНН передбачає адекватну корекцію дози ГК залежно від тяжкості інтеркурентного захворювання та ступеня стресу.

9.4. Гострі ускладнення цукрового діабету

9.4.1. Гіперосмолярний гіперглікемічний стан.

Гіперосмолярна гіперглікемічна кома

Гіперосмолярний гіперглікемічний стан визначають як гостру декомпенсацію ЦД, з різко вираженою гіперглікемією (зазвичай рівень глікемії > 35 ммоль/л), високою осмолярністю плазми та значною дегідратацією за відсутності кетозу та ацидозу.

Виникає внаслідок раптового дефіциту інсуліну та найчастіше розвивається у хворих на ЦД 2 типу зі збереженою залишковою секрецією інсуліну, зазвичай під дією провокуючого фактору.

Тригерні чинники:

- блювання, діарея, пропасниця, інші гострі стани (інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, інсульт), тяжкі інфекції (особливо зі зневодненням);
- масивні кровотечі, великі опіки, ниркова недостатність, діаліз, операції;
- травми, тепловий та сонячний удар,
- застосування діуретиків,
- супутній нецукровий діабет;
- неправильні медичні рекомендації (заборона достатнього споживання рідини при спразі);
- прийом ГК, статевих гормонів, аналогів соматостатину і т. д.;
- ендокринопатії (акромегалія, тиреотоксикоз, хвороба Кушинга).

Основні компоненти терапевтичних заходів:

- усунення дегідратації та гіповолемії;
- усунення інсулінової недостатності;
- відновлення електролітного балансу;
- виявлення та лікування захворювань, що спровокували розвиток гіперосмолярного гіперглікемічного стану та його ускладнень.

Ведення пацієнта на догоспітальному етапі або у приймальному відділенні включає наступні дії.

1. Експрес-аналіз глікемії та будь-якої порції сечі на кетоніві тіла.

2. 0,9 % розчин хлориду натрію в/в краплинно зі швидкістю 1 л/год.

У реанімаційному відділенні чи відділенні інтенсивної терапії:

- лабораторний моніторинг, як при діабетичному кетоацидозі, з розрахунком скоригованого натрію (Na^+), визначенням коагулограми (щонайменше протромбінового часу);

Розрахунок скоригованого Na^+ проводиться за формулою:

скоригований $\text{Na}^+ = \text{виміряний } \text{Na}^+ + 1.6 (\text{глюкоза} - 5,5)/5,5$.

- інструментальні дослідження проводяться ті ж самі, як при діабетичному кетоацидозі.

NB! Якщо після явного зниження гіперосмолярності неврологічні симптоми не зменшуються, рекомендовано призначення комп'ютерної томографії головного мозку.

Терапевтичні заходи включають наступні дії.

A. Регідратація.

Проводиться, як при діабетичному кетоацидозі, але з наступними особливостями:

– у першу годину – 1 л 0,9 % розчину хлориду натрію, потім – залежно від рівня натрію (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Особливості регідратації залежно від рівня скоригованого Na^+

Рівень скоригованого Na^+	Терапевтичні заходи
при скоригованому $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л	сольові розчини протипоказані, регідратацію проводять 5 % розчином глюкози;
при скоригованому $\text{Na}^+ 145-165$ ммоль/л	регідратацію проводять 0,45 % (гіпотонічним) розчином хлориду натрію
при зниженні скоригованого Na^+ до < 145 ммоль/л	регідратацію продовжують 0,9 % розчином хлориду натрію

NB! При гіповолемічному шоці (АТ $< 80/50$ мм рт. ст.) спочатку внутрішньовенно дуже швидко вводять 1 л 0,9 % розчину хлориду натрію або колоїдні розчини.

Швидкість регідратації: перша година – 1–1,5 л рідини, друга та третя години – по 0,5–1 л, потім по 0,25–0,5 л (під контролем центрального венозного тиску; об'єм рідини, що вводиться за годину, не повинен перевищувати годинний діурез більш ніж на 0,5–1 л).

Б. Особливості інсулінотерапії:

З урахуванням високої чутливості до інсуліну при гіперосмолярному гіперглікемічному синдромі, на початку інфузійної терапії інсулін не вводять або вводять у дуже малих дозах – 0,5–2 ОД/год, максимум 4 ОД/год в/в.

Якщо за 4–5 годин від початку інфузії, після часткової регідратації та зниження рівня Na^+ зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування діабетичного кетоацидозу.

NB! Якщо одночасно з початком регідратації 0,45 % (гіпотонічним) розчином хлориду натрію помилково вводяться більш високі дози інсуліну (≥ 6 –8 од/год), можливе швидке зниження осмолярності з розвитком набряку легень та набряку мозку.

Рівень глікемії не слід знижувати швидше ніж на 4 ммоль/л/год, а осмолярність сироватки – не більше, ніж на 3–5 мосмоль/л/год.

В. Відновлення дефіциту калію (K^+).

Проводиться за тими самими принципами, що при діабетичному кетоацидозі. Зазвичай дефіцит калію більш виражений, ніж за діабетичного кетоацидозу.

Г. Тромбопрофілактика.

Застосування низькомолекулярного гепарину у профілактичній дозі через високу ймовірність тромбозів та тромбоемболій.

Д. Лікування супутньої патології.

9.4.2. Гіпоглікемічний стан. Гіпоглікемічна кома

Під гіпоглікемією розуміють складний симптомокомплекс з вегетативними, нервовими та психічними розладами, що виникають при падінні концентрації глюкози в крові нижче 3,5 ммоль/л. Для верифікації гіпоглікемії необхідна наявність у хворого так званої тріади Уіппла:

- 1) напад розвивається після тривалої перерви між прийомами їжі або після фізичного навантаження, так само як і на тлі інсулінотерапії;
- 2) рівень глюкози документовано знижується нижче 3,5 ммоль/л;
- 3) покращення стану хворого настає після перорального або парентерального введення глюкози (підвищення глікемії).

Слід пам'ятати, що гіпоглікемічні стани можуть виникати не лише при ЦД, але й мати іншу етіологію.

1. Гіпоглікемія у дітей (60 %):

- 1) у новонароджених:

- а) дефіцит глюкози чи її джерел (у недоношених, у недоношених з малою вагою, у меншого з близнюків, у новонароджених від матерів з гестозом);

- б) гіперінсулінемія (ЦД у матері, гемолітична хвороба новонароджених);

- 2) у дітей будь-якого віку:

- а) гіперінсулінемія:

- незидіобластоз (неонатальний гіпоглікемічний синдром, гіперінсулінемічна гіпоглікемія новонароджених, вроджений гіперінсулінізм);
 - вроджена гіперплазія бета-клітин (ідіопатична гіпоглікемія новонароджених);
 - пухлини інсулярного апарату (інсуліноми);
 - синдром Беквита–Відемана;
- б) дефіцит контрінсулярних гормонів (пангіпопітуїтарний синдром, ізольований дефіцит СТГ, ізольований дефіцит адренокортикотропного гормона (АКТГ), первинна надниркова недостатність, вроджені стани, що проявляються дефіцитом глюкагона та адреналіна);
- в) дефіцит глюкози чи її джерел:
- гіпоглікемія голодування;
 - лейциноз (хвороба кленового сиропу);
- г) глікогенози I, III, VI типів;
- д) недостатність глікогенсинтетази;
- е) порушення глікогеногенеза (недостатність фруктозодифосфатази та інших ферментів);
- ж) галактоземія;
- з) непереносимість фруктози;
- і) алкогольна гіпоглікемія;
- к) лікарська гіпоглікемія (передозування інсуліну).

2. Гіпоглікемія у дорослих:

- а) голодні гіпоглікемії (голодування, дефіцит вуглевод-вмісних продуктів);
- б) лікарська (ятрогенна) гіпоглікемія (передозування інсуліну, передозування або підвищена чутливість до пероральних цукрознижуючих засобів; використання саліцилатів (індометацин), левоміцетину, тетрацикліну, галоперидолу, бета-блокаторів, барбітуратів, антигістамінних, антикоагулянтів непрямої дії, пара-аміносаліцилової кислоти, інгібіторів моноаміноксидази, магній-вмісних препаратів, клофеліну, клофібрату та ін.);
- в) алкогольна гіпоглікемія;
- г) інсулінома;
- д) пухлини, що не містять бета-клітин (мезотеліоми, фібросаркоми, лімфоми, рак наднирників, гепато-целюлярна карцинома, нейрофіброма).

Гіпоглікемічний стан не може протікати тривалий час. Існує два його можливих результати: відновлення до нормоглікемії за рахунок ендогенних чи екзогенних факторів або розвинення коми.

Тактику лікаря при підозрі на гіпоглікемію представлено на рис. 9.1.

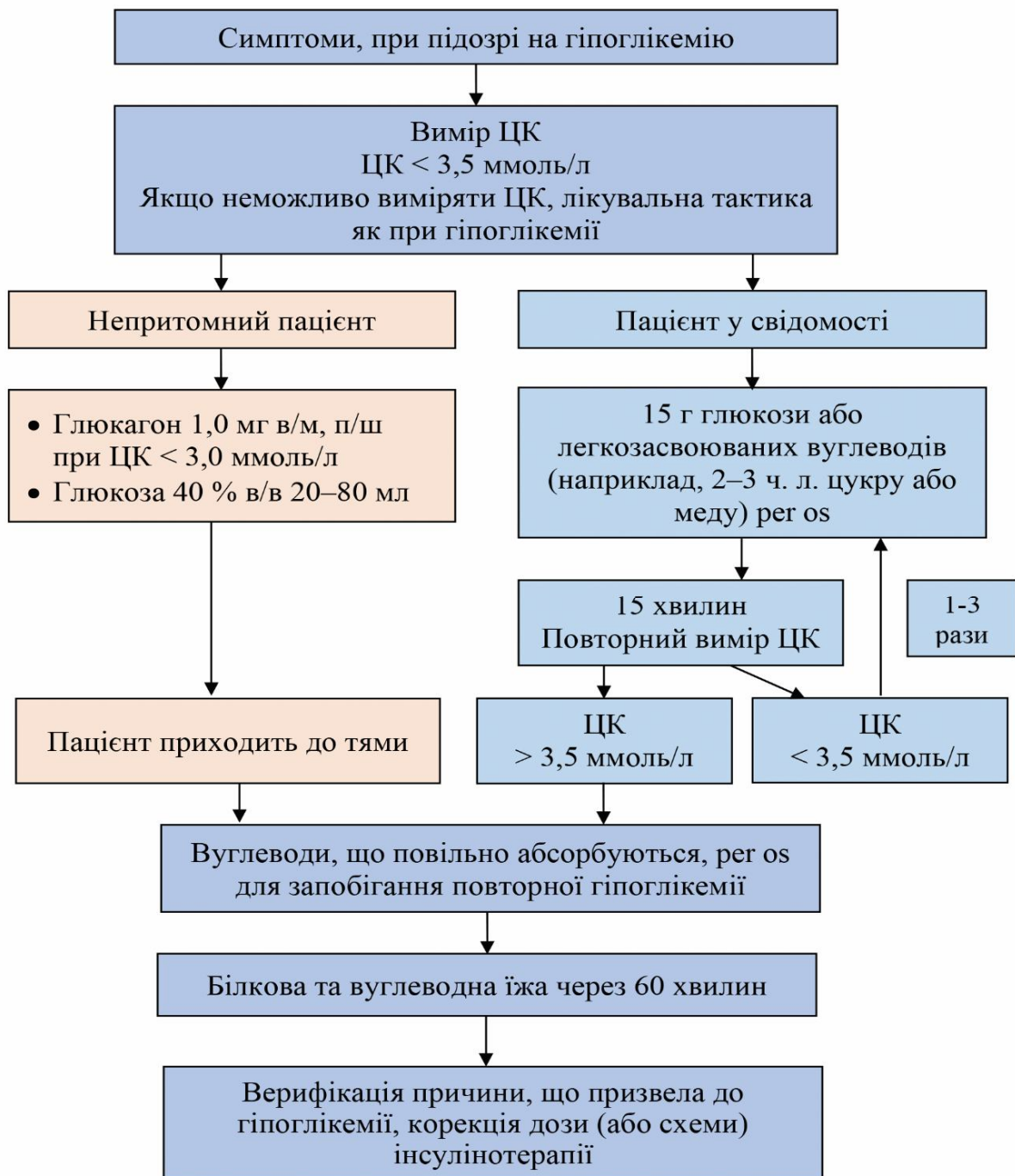


Рис. 9.1. Алгоритм ведення пацієнтів з підозрою на гіпоглікемію

На догоспітальному етапі при гіпоглікемії зі втратою свідомості з/або без судом терапією першої ланки є глюкагон. У разі його відсутності показано в/в введення розчину 40 % глюкози 0,2 мл/кг до виходу з коми, припинення судом. При збереженні порушення свідомості та судамах – повторити введення 40 % глюкози до 5 мл/кг. Якщо порушення свідомості та судами зберігаються, показано крапельне введення 5 % глюкози під час транспортування пацієнта до стаціонару.

На стаціонарному етапі для ліквідації важкої гіпоглікемії також можуть бути призначені контрінсулярні гормони:

- гідрокортизон по 150–200 мг в/м або в/в;
- преднізолон 30–90 мг в/м або в/в;
- адреналін 0.5–1.0 мл 0.1 % розчину (не бажано використання у хворих з серцево-судинною патологією та пацієнтів похилого віку).

Якщо хворий залишається непритомним, йому продовжують вводити 5–10 % розчин глюкози в/в краплинно, глюкагон 1–2 мл через 2 год, гідрокортизон 75 мг або преднізолон 30 мг 4 рази за добу.

Слід пам'ятати, що за наявності в анамнезі частих гіпоглікемій запаси глікогена в печінці значно знижені. Тож оскільки ефект глюкагону обумовлений активацією глікогенолізу, у таких хворих цей препарат буде неефективним.

Для покращення метаболізму глюкози вводять 100 мг кокарбоксілази, 5 мл 5 % розчину аскорбінової кислоти. Застосовують серцеві та судинні препарати, 5–10 мл 25 % розчину сульфату магнію (для профілактики набряку головного мозку).

При верифікації причини, що призвела до гіпоглікемії, може знадобитись подальше спеціальне лікування.

Так, лікування інсулінами оперативне. В ситуаціях, коли пухлина неоперабельна або не виявляється методами візуалізації, для полегшення стану використовуються засоби, що пригнічують секрецію інсуліну:

1) діазоксид по 100 мг per os 3–4 рази на добу (периферичний вазодилататор, що має ефект блокування продукції інсуліну);

2) октреотид по 0,1 мг п/ш 1–5 разів на добу (синтетичний аналог соматостатину, який пригнічує секрецію інсуліну шляхом зв'язування зі соматостатиновими рецепторами).

При дефіциті контрінсулярних гормонів при гіпопітуїтарному синдромі (дефіциті СТГ, АКТГ), первинній ХНН профілактика гіпоглікемічних станів зводиться до компенсації відповідного гормонального зсуву адекватними дозами замісної гормональної терапії (препаратами гормону росту при соматотропній недостатності, ГК при ХНН).

9.4.3. Діабетичний кетоацидоз і кетоацидотична кома

Діабетичний кетоацидоз – гостра декомпенсація ЦД на тлі абсолютної чи вираженої відносної інсулінової недостатності з гіперглікемією (рівень глюкози плазми >13 ммоль/л у дорослих та >11 ммоль/л у дітей), гіперкетонемією (>5 ммоль/л), кетонурією ($\geq ++$), метаболічним ацидозом ($\text{pH} < 7,3$) та різним ступенем порушення свідомості хворого або без неї.

Тригерні чинники:

- переривання інсулінотерапії (зазвичай внаслідок захворювання шлунково-кишкового тракту, яке унеможлиблює прийом їжі) або неправильне її проведення;
- інтеркурентні захворювання, операції та травми;
- гострі серцево-судинні події (інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу);
- пропуск або скасування інсуліну хворими, помилки у техніці ін'єкцій, несправність засобів для введення інсуліну;
- значні фізичні навантаження за наявності високої глікемії;
- недостатній самоконтроль глікемії, невиконання хворими правил самостійного підвищення дози інсуліну;
- маніфестація ЦД, особливо 1 типу;
- лікарські помилки: несвоєчасне призначення або неадекватна корекція дози інсуліну;
- хронічна терапія стероїдами, атиповими нейрорептиками та ін.;
- вагітність.

Основні компоненти терапевтичних заходів:

- усунення інсулінової недостатності;
- усунення дегідратації та гіповолемії;
- відновлення електролітних зсувів та кислотно-лужного балансу;
- виявлення та лікування супутніх захворювань та станів, що спровокували діабетичний кетоацидоз або розвинулися як його ускладнення.

А. Інсулінотерапія: застосовується режим малих доз інсуліну тільки короткої дії (краще управління глікемією та менший ризик гіпоглікемії та гіпокаліємії, ніж у режимі великих доз). Початкова швидкість безперервної в/в інфузії інсуліну у фізіологічному розчині повинна становити 0,1–0,15 од/кг/год.

В подальшому вводиться інсулін короткої дії по 0,1 од/кг/год у фізіологічному розчині.

Слід зауважити, що в/м інсулінотерапія проводиться при неможливості в/в доступу, а також при легкій формі діабетичного кетоацидозу без порушень гемодинаміки. Однак при порушенні мікроциркуляції (колапс, кома) інсулін гірше всмоктується; мала довжина голки інсулінового шприца ускладнює в/м ін'єкцію. Якщо при в/м введенні через 2 години після початку в/м терапії глікемія не знижується, переходять на в/в введення.

Швидкість зниження глікемії має бути постійною на рівні 2,8–4,0 ммоль/л за годину (50–72 мг/дл/год). Перевищення цих значень може призвести до небезпеки зворотного осмотичного градієнта між внутрішньо- та позаклітинним простором і набряку мозку. Рекомендації щодо корекції дози інсуліну залежно від динаміки глікемії наведені в таблиці 9.2.

Таблиця 9.2

Динаміка глікемії та корекція дози інсуліну

Динаміка глікемії	Корекція дози інсуліну
за перші 2–3 години глікемія не знижується щонайменше на 3 ммоль від вихідної	подвоїти наступну дозу інсуліну короткої дії; перевірити адекватність регідратації
глікемія знижується на 3–4 ммоль/л протягом години	продовжувати введення інсуліну у тій же дозі
швидкість зниження глікемії \approx 5 ммоль/л за годину	наступну дозу інсуліну короткої дії зменшити вдвічі
рівень глікемії складає 13–14 ммоль/л	
швидкість зниження глікемії >5 ммоль/л/год	пропустити наступну дозу інсуліну короткої дії; продовжувати щогодинне визначення глікемії

Переведення на підшкірну інсулінотерапію (п/ш введення інсуліну короткої дії кожні 4–6 год у поєднанні з інсуліном продовженої дії) проводиться при поліпшенні стану, стабільній гемодинаміці, рівні глікемії ≤ 11 – 12 ммоль/л та рН крові $> 7,3$.

В. Регідратація

Розчини:

– 0,9 % розчин хлориду натрію (при рівні скоригованого Na^+ плазми < 145 ммоль/л; при вищому Na^+ – див. гіперосмолярний гіперглікемічний синдром);

– 5 % розчин глюкози (+ 3–4 од. інсуліну короткої дії на кожні 20 г глюкози) при рівні глікемії ≤ 13 ммоль/л – для відновлення запасів глікогену в печінці, підтримки осмолярності плазми, профілактики набряку головного мозку;

– колоїдні плазмозамінники при гіповолемії (систоличний АТ нижче 80 мм рт. ст. або центральний венозний тиск нижче 4 мм водн. ст.).

Швидкість регідратації.

Сумарний дефіцит води в організмі при діабетичному кетоацидозі складає 5–10 % маси тіла, або 50–100 мл/кг реальної маси тіла. Компенсація цього обсягу рідини має бути розподілена на 48 год. У 1-шу добу слід поповнити щонайменше половину дефіциту рідини (трохи більше 5 % маси тіла). Початкова швидкість регідратації за допомогою 0,9 % розчину хлориду натрію: в 1 годину – 1–1,5 л або 15–20 мл/кг маси тіла. Подальша швидкість регідратації коригується залежно від гідратації, діурезу та центрального венозного тиску. У середньому перший літр

водиться протягом першої години, другий літр – протягом наступних двох годин терапевтичних заходів.

NB! За наявності у хворого серцевої або ниркової недостатності, а також при лікуванні осіб похилого віку швидкість інфузії повинна бути меншою. Регідратація сприяє зниженню осмолярності крові та глікемії. Протягом 12 годин об'єм введеної рідини має складати близько 5–7 л.

С. Відновлення електролітних порушень

Корекція рівня проводиться під контролем рівня калію у сироватці крові. Якщо рівень K^+ невідомий, внутрішньовенну інфузію препаратів калію починають не пізніше, ніж через 2 години після початку інсулінотерапії, під контролем ЕКГ та діурезу, зі швидкістю 1,5 г на год.

Рекомендації щодо поповнення дисбалансу калію:

- 1) при рівні $K^+ \leq 5,5$ ммоль/л – необхідно в/в введення хлориду калію:
 - а) $K^+ < 3$ ммоль/л → 3 г/год хлориду калію (інфузія через центральний катетер або через дві периферичні вени), на годину припиніть введення інсуліну;
 - б) $K^+ 3-4$ ммоль/л → 2 г/год хлориду калію;
 - в) $K^+ 4-5$ ммоль/л → 1,5 г/год хлориду калію;
 - г) $K^+ 5-5,5$ ммоль/л → 1 г/год хлориду калію;
- 2) при $K^+ > 5,5$ ммоль/л хлориду калію не вводиться, але передбачається контроль; дефіцит K^+ може виникнути у ході інсулінотерапії та посилюється рівномірно зі збільшенням рН.

Д. Корекція метаболічного ацидозу

Етіологічне лікування метаболічного ацидозу при діабетичному кетоацидозі – інсулін. Додатково може бути призначений бікарбонат натрію. Показанням для його введення є рН крові $\leq 6,9$ або рівень стандартного бікарбонату < 5 ммоль/л. Зазвичай вводиться 4 г бікарбонату натрію (200 мл 2 % розчину в/в повільно протягом 1 год), максимальна доза – не більше 8 г бікарбонату (400 мл 2 % розчину за 2 год).

NB! Без визначення рН крові та кислотно-лужного балансу введення бікарбонату протипоказане!

Е. Антибіотики широкого спектра дії за показаннями (в разі, якщо причина кетоацидозу – інфекція, або є висока ймовірність приєднання інфекції).

Лабораторний моніторинг:

- експрес-аналіз глікемії – щогодини до зниження рівня глюкози плазми до 13 ммоль/л, потім 1 раз на 3 години;
- аналіз сечі на кетонів тіла – 2 рази на добу у перші 2 доби, потім 1 раз на добу;
- загальний аналіз крові та сечі: початково, потім 1 раз на 2 доби;

- Na^+ , K^+ сироватки: щонайменше 2 рази на добу, при необхідності кожні 2 години до усунення кетоацидозу, потім кожні 4–6 годин до повного одужання;
- розрахунок осмолярності плазми за формулою: $2 (\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$ (норма 285–295 мосмоль/л);
- біохімічний аналіз крові: сечовина, креатинін, хлориди, бікарбонат, бажано лактат – вихідний, потім 1 раз на 3 доби, за необхідності – частіше;
- газоаналіз та рН (можна венозної крові): 1–2 рази на добу до нормалізації кислотно-лужної рівноваги.

Інструментальні дослідження:

- погодинний контроль діурезу; контроль центрального венозного тиску, АТ, пульсу та t° тіла кожні 2 години; ЕКГ не рідше за 1 раз на добу або ЕКГ-моніторинг;
- пошук можливого інфекційного вогнища за загальним стандартом.

9.4.4. Молочнокислий ацидоз (лактацидоз, лактатацидоз). Лактацидотична кома

Лактатацидоз – метаболічний ацидоз зі збільшеною аніонною різницею (≥ 10 ммоль/л) та рівнем молочної кислоти в крові > 4 ммоль/л (за деякими визначеннями – понад 2 ммоль/л), який розвивається внаслідок посилення анаеробного гліколізу. Лактацидоз і лактацидотична кома розвивається у хворих на ЦД рідше, ніж інші діабетичні коматозні стани, але летальність складає $\approx 50\%$.

Основна причина – підвищене утворення та зниження утилізації лактату та гіпоксія.

Тригерні чинники (на тлі наявного ЦД 2 типу):

- прийом бігуанідів, виражена декомпенсація вуглеводного обміну, будь-який ацидоз;
- ниркова або печінкова недостатність;
- зловживання алкоголем;
- внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів;
- тканинна гіпоксія (хронічна серцева недостатність (СН), ІХС, облітеруючі захворювання периферичних артерій, тяжкі захворювання органів дихання, анемії);
- гострий стрес, виражені пізні ускладнення ЦД, старечий вік, тяжкий загальний стан, запущені стадії злоякісних новоутворень;
- застосування високих доз саліцилатів;
- вагітність.

Основні компоненти терапевтичних заходів:

- зменшення утворення лактату;
- виведення з організму лактату та метформіну;
- боротьба із шоком, гіпоксією, ацидозом, електролітними порушеннями;
- усунення факторів, що спровокували лактацидоз.

На догоспітальному етапі проводиться в/в інфузія 0,9 % розчину хлориду натрію.

Тактика ведення хворих у реанімаційному відділенні чи відділенні інтенсивної терапії виглядає так.

Лабораторний та інструментальний моніторинг проводиться як при діабетичному кетоацидозі, але з більш частим монітуванням рівня лактату.

Терапевтичні заходи включають такі кроки.

A. Зменшення продукції лактату:

- інсулін короткої дії по 2–5 од/год в/в,
- 5 % розчин глюкози по 100–125мл на годину.

B. Видалення надлишку лактату та бігуанідів (якщо застосовувалися):

- єдиний ефективний захід – гемодіаліз із безлактатним буфером;
- при гострому передозуванні метформіну – активоване вугілля або інший сорбент усередину.

C. Відновлення кислотно-лужного стану:

- штучна вентиляція легень у режимі гіпервентиляції для усунення надлишку вуглекислого газу (CO₂) (мета: pCO₂ 25–30 мм рт. ст.);
- введення бікарбонату натрію – тільки при рН < 7,0, вкрай обережно (небезпека парадоксального посилення внутрішньоклітинного ацидозу та продукції лактату), не більше 100 мл 4 % розчину одноразово, в/в крапельно повільно, з подальшим збільшенням вентиляції легень для виведення надлишку CO₂, що утворюється при в/в введенні бікарбонату.

D. Боротьба з шоком та гіповолемією за загальними принципами інтенсивної терапії.

9.5. Тиреотоксичний криз

Тиреотоксичний криз – це важке, загрожуюче життю хворого ускладнення тиреотоксикозу, що виникає внаслідок надлишкового надходження до крові тиреоїдних гормонів і проявляється різким загостренням симптомів захворювання аж до розвитку коми.

Провокуючі фактори:

- тривало не лікований тиреотоксикоз;
- інтеркурентні інфекційно-запальні процеси;
- важка психічна або фізична травма;

- значне фізичне навантаження;
- оперативне лікування будь-якого характеру;
- лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом;
- хірургічне лікування токсичного зоба на тлі некомпенсованого тиреотоксикозу;
- вагітність та пологи;
- груба пальпація ЩЗ.

Програма терапії тиреотоксичного кризу складається з декількох пунктів, більшість з яких перехресшуються один з одним.

1. Зниження вмісту гормонів щитоподібної залози в крові

1) *Блокада синтезу тиреоїдних гормонів*: пропілтіоурацил (1200–1500 мг на добу, по 200–250 мг кожні 4 години) або тіамазол 120 мг на добу (по 20 мг кожні 4 години або 30 мг кожні 6 годин).

2) *Пригнічення вивільнення тиреоїдних гормонів зі щитоподібної залози*: розчин Люголю для внутрішнього прийому 8–15 крапель кожні 8 годин (розчиняти в молоці або воді) або йодид натрію внутрішньовенно крапельно 0,5–1 г у 500 мл 5 % розчину глюкози кожні 12 годин. Для запобігання використанню йоду в якості субстрату для синтезу тиреоїдних гормонів розчин Люголю призначається не раніше, ніж через 1 годину після першого призначення тиреостатика.

3) *Пригнічення периферичного перетворення T4 в T3*:

- Гідрокортизон в/в в початковій дозі 200–300 мг, в подальшому в дозі 50–100 мг кожні 6–8 годин.
- β -адреноблокатори: пропранолол 0,5–1 мг в/в, через 10 хвилин після першого введення по 1–3 мг щогодини з подальшим переходом на пероральний прийом 20–80 мг кожні 6 годин

З 2-го дня лікування дози тиреостатиків зменшують у 2 рази, продовжують прийом розчину Люголя перорально.

2. Корекція відносної надниркової недостатності

- Гідрокортизон в/в (див. попередній пункт). Тривалість терапії ГК зазвичай становить кілька днів.

3. Регідратація, компенсація інтоксикації, електролітних порушень

Загальна кількість рідини протягом доби повинна складати 3–4 л.

- В/в крапельне введення ізотонічного (0,9 %) розчину натрію хлориду.
- В/в крапельне введення 5 % розчину глюкози.
- При \downarrow хлору \rightarrow 30–40 мл 10 % хлорид натрію в/в струменево.
- При \downarrow K^+ \rightarrow 50 мл 10% хлориду калію у 500 мл 5 % розчину глюкози в/в крапельно.
- При \downarrow Ca \rightarrow 10–20 мл 10 % хлориду кальцію або глюконату кальцію в/в струменево або крапельно.

4. Зменшення гіперреактивності симпатичної нервової системи:

- β -адреноблокатори (див. перший пункт поточного розділу).

5. Нормалізація функції серцево-судинної системи

- Інгаляції зволженим киснем.
- β -адреноблокатори (див. перший пункт поточного розділу).
- Сечогінні засоби при розвитку набряку легень: фуросемід (лазикс) 60–80 мг в/в струменево.
- Допамін для підвищення скорочувальної здатності міокарда (за розвитку гострої лівошлуночкової недостатності на фоні синусового ритму) 80 мг у 200 мл 5 % розчину глюкози в/в крапельно повільно.
- Поляризаційна суміш (при миготливій аритмії, частих шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистолах) в/в крапельно (5–10 % розчин глюкози 200–300 мл, 50 мл 4 % розчину калію хлориду, 6–8 од інсуліну, 100 мг кокарбоксілази).

6. Ліквідація нервового та психомоторного збудження (наприклад, седуксен (реланіум) 1–2 мл в/в струменево).**7. Корекція гіпертермії**

- Жарознижуючі препарати (ацетамінофен, але не саліцилати, оскільки вони сприяють вивільненню гормонів щитоподібної залози від зв'язування з білком, збільшуючи їх вільну фракцію).

8. Еферентна терапія включає плазмаферез та гемосорбцію і проводиться у разі неефективності терапії, протипоказання до високих доз тиреостатиків та β -адреноблокаторів або їх непереносимості.

На тлі інтенсивної комплексної терапії поліпшення стану пацієнта настає через 24–30 годин. Лікування продовжують до повного усунення всіх симптомів та порушень обміну речовин, як правило, протягом 7–10 днів.

10. НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Нецукровий діабет – це захворювання, що проявляється вираженою спрагою та поліурією внаслідок неадекватної секреції чи дії антидіуретичного гормону задньої долі гіпофізу (вазопресину).

Нецукровий діабет поділяють на центральний (пов'язаний з неадекватною секрецією вазопресину) та нефрогенний (обумовлений нечутливістю рецепторів нирок до вазопресину).

Вибір методу лікування залежить від варіанту діабету та його причини.

При центральному нецукровому діабеті, спричиненому пухлиною гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, лікуванням вибору є нейрохірургічне втручання.

В інших випадках центрального нецукрового діабету проводиться замісна гормональна терапія препаратами *десмопресину* (синтетичного вазопресину). Десмопресин (1-дезаміно-8-D-аргінін-вазопресин) порівняно з гіпоталамо-гіпофізарним вазопресинном позбавлений судинозвужувальної активності і має більш виражений і тривалий антидіуретичний ефект. Препарат збільшує проникність епітелію дистальних відділів звивистих каналців нирок для води та підвищує її реабсорбцію. В результаті цього відбувається зменшення обсягу виділення сечі з одночасним підвищенням її осмоляльності та зниженням осмоляльності плазми крові.

Метою терапії є купірування спраги та поліурії мінімально ефективними дозами препарату. Потрібно звернути увагу, що не слід вважати метою лікування обов'язкове підвищення відносної щільності сечі, особливо в кожній з проб аналізу сечі за Зимницьким, оскільки не у всіх пацієнтів з нецукровим діабетом на тлі клінічної компенсації захворювання досягаються нормальні показники концентраційної функції нирок.

Препарати десмопресину випускаються в декількох формах (табл. 10.1).

Таблиця 10.1

Характеристика препаратів десмопресину

Форма випуску	Дози та кількість в упаковці	Фармакодинаміка	Особливості використання
Оральні таблетки десмопресину (мінірин)	Таблетки по 0,1 мг №30 0,2 мг №30	Початок дії – 1–+6666666----2 години Тривалість дії – 8–12 годин	Застосовується натщесерце, за 30 хв до або через 2 години після їжі, запивається водою. Низька біодоступність при прийомі одночасно з їжею, при патології шлунково-кишкового тракту
Сублінгвальні ліофілізовані таблетки десмопресину (мінірин МЕЛТ)	Таблетки по 60 мкг №10, 30, 100 по 120 мкг №10, 30, 100 по 240 мкг №10, 30, 100	Початок дії – 15–45 хвилин. Тривалість дії – 8–12 годин	Покласти під язик за 15 хвилин до прийому їжі. Таблетка повинна повністю розчинитися у порожнині рота без додавання води
Інтраназальний спрей десмопресину (мінірин, уропрес)	Флакон 5 мл 10 мкг/доза (50 доз)	Початок дії – 15–30 хвилин. Тривалість дії – 8–12 годин	Не може бути використаний при набряку слизової оболонки носа. В разі виникнення такого стану можливе розпилення препарату в порожнину рота в дозах, що перевищують інтраназальні в 1,5–2 рази
Назальні краплі десмопресину (уропрес)	Флакон-крапельниця 5 мл, 5 мкг в 1 краплі	Початок дії – 15–30 хвилин. Тривалість дії – 8–12 годин	Не можуть бути використані при набряку слизової оболонки носа

Необхідна доза десмопресину у кожного окремого хворого не може бути передбачена до початку лікування. Існує 2 можливі схеми старту терапії.

Схема 1. Розпочинають терапію з мінімальної дози (наприклад, 0,1 мг оральних таблеток), наступна доза приймається після закінчення дії попередньої. Через 2–3 дні розраховується добова доза препарату, яка перерозподіляється на зручні часи прийому.

Схема 2. Десмопресин призначається у середній дозі для даної форми випуску (для під'язичних таблеток по 60 мкг 3 рази на добу, для

таблеток для внутрішнього прийому по 0,1 мг 3 рази на добу, для назального спрею по 10 мкг (1 доза) 2 рази на добу) з подальшою титрацією дози за динамікою клінічних симптомів.

Є дані, що найменша потреба в препараті (0,1–0,2 мг/добу) характерна для пацієнтів з центральним нецукровим діабетом післяопераційного та травматичного генезу, а найвища потреба (до 1,2–2,4 мг на добу) у 5–6 прийомів – для деяких пацієнтів з ідіопатичним варіантом центрального нецукрового діабету.

У разі необхідності переходу хворого з однієї форми десмопресину на іншу можна використовувати орієнтовний перерахунок дози (табл. 10.2).

Таблиця 10.2

Еквівалентні дози десмопресину в різних формах випуску

Оральні таблетки	Сублінгвальні таблетки	Інтраназальний спрей
0,1 мг	60 мкг	-
0,2 мг	120 мкг	10 мкг
0,4 мг	240 мкг	20 мкг

Тривалість лікування залежить від причини розвитку нецукрового діабету, але найчастіше проводиться позитивно. При центральному нецукровому діабеті після нейрохірургічних втручань або черепно-мозкових травм у 75 % випадків захворювання має транзиторний (тобто тимчасовий) перебіг. У 3–5 % випадків можливий трифазний перебіг: I фаза – 5–7 днів – центральний нецукровий діабет; II фаза – 7–10 днів – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону; III фаза – постійний центральний нецукровий діабет.

При лікуванні десмопресином необхідно пояснювати пацієнтам, що вони повинні пити лише за умови відчуття спраги, уникати прийому надлишкових обсягів рідини (більше 300 мл за раз). Це зумовлено відмінностями у тривалості дії ендогенного вазопресину та десмопресину. Якщо для вазопресину вона становить близько 15–20 хвилин, то дія десмопресину триває близько 8–12 годин, протягом яких він має постійну антидіуретичну дію. Таким чином, у пацієнтів, які отримують терапію десмопресином, виведення зайвої рідини може бути порушене.

Найбільш часто побічні ефекти лікування спостерігаються у випадках, коли терапія проводиться без обмеження прийому рідини. В цьому випадку вона затримується, виникає гіпонатріємія, що проявляється такими симптомами:

1) з боку нервової системи:

- головний біль,
- запаморочення,
- судоми;

2) з боку шлунково-кишкового тракту:

- сухість у роті,
- нудота,
- блювання,
- біль у животі;

3) інші:

- периферичні набряки,
- підвищення маси тіла.

Крім того, при використанні інтраназальних форм можлива поява нежиті, носових кровотеч.

При зміні функціонального стану центру спраги у бік зниження порогу чутливості (при гіпердипсії) пацієнти є схильними до розвитку водної інтоксикації. Таким пацієнтам рекомендується періодично пропускати прийоми препарату для виділення затриманого надлишку рідини або приймати рідину фіксовано.

Протипоказаннями до застосування препаратів десмопресину при нецукровому діабеті є:

- швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 50 мл/хв;
- підвищена чутливість до десмопресину або інших компонентів препарату.

Лікування часткових/легких форм нецукрового діабету (з об'ємом сечі менше 4 л на добу) може проводитися без медикаментозної терапії, лише за допомогою корекції питного режиму.

Лікування нецукрового діабету при вагітності

За умов вагітності принципи лікування нецукрового діабету не відрізняються від загальноприйнятих.

Лікування нефрогенного нецукрового діабету

Універсальних схем лікування нефрогенного нецукрового діабету не існує. Основою лікування є усунення, за можливості, причини, що викликала захворювання, скорочення кількості білка та натрію в їжі, використання води лише за умов спраги.

Медикаментозно нефрогенний нецукровий діабет лікують за допомогою тiazидних діуретиків (гідрохлортiazид 50–100 мг/добу у 2 прийоми), нестероїдних протизапальних засобів (індометацин 25–75 мг/добу, ібупрофен 600–800 мг/добу) або комбінацією цих препаратів. Точний механізм дії вказаних засобів за умов нецукрового діабету не з'ясований.

При розвитку захворювання внаслідок прийому препаратів літію можливе використання калій-зберігаючого діуретика амilorиду (в Україні наразі відсутній).

11. СИНДРОМ ТА ХВОРОБА ІЦЕНКА–КУШИНГА

В патогенезі усіх форм синдрому Іценка–Кушинга (в зарубіжній літературі синдром Кушинга) в широкому сенсі первинне місце займає гіперпродукція кортизолу корою надниркових залоз. Коли гіперкортицизм, у першу чергу, гіперкортизолізм, є результатом гіперпродукції АКТГ, цей стан називають хворобою Іценка–Кушинга (або АКТГ-залежним синдромом Іценка–Кушинга). Якщо відбувається автономна гіперпродукція кортизолу наднирковими залозами, говорять про власне синдром Іценка–Кушинга (або АКТГ-незалежний).

Джерелами гіперпродукції АКТГ при хворобі Іценка–Кушинга можуть бути:

- аденоми гіпофіза (гіпофізарний синдром Іценка–Кушинга);
- ектопічні АКТГ-секретуючі пухлини (АКТГ-ектопічний синдром Іценка–Кушинга): карциноїдні пухлини бронхів, вівсяноклітинний рак легень, медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитома та деякі інші пухлини;
- гіперплазія кортикотропних клітин (дифузна чи вузликова).

Дуже рідко причиною хвороби Іценка–Кушинга можуть бути кортиколіберин-синтезуючі пухлини, в тому числі ектопічні.

АКТГ-незалежний синдром Іценка–Кушинга розвивається внаслідок:

- надниркових пухлин (доброякісних чи злоякісних);
- гіперплазії наднирників.

Окремо виділяють екзогенний гіперкортицизм, викликаний тривалим використанням ГК.

Метою лікування усіх форм синдрому Іценка–Кушинга є досягнення ремісії захворювання. Повною ремісією вважається зникнення клінічних та гормональних ознак гіперкортицизму. При цьому базальний рівень кортизолу крові не повинен перевищувати 2 мг/дл (50 ммоль/л), вільний кортизол сечі повинен бути нижчим за 20 нг/добу (55 ммоль/добу).

Лікування хвороби Іценка–Кушинга

До основних факторів, що визначають вибір метода лікування відносяться:

- вік хворого;
- розмір та особливості росту кортикотропіноми;
- важкість захворювання;
- наявність супутньої патології та її виразність;
- згода та потенційна комплаєнтність хворого.

Оптимальним вважається видалення пухлини, яка призвела до розвитку гіперкортицизму. Якщо пухлина з тієї чи іншої причини не може бути радикально видалена, розглядаються інші методи нормалізації кортизолу крові.

1. Хірургічне лікування

1.1. Хірургічне трансфеноїдальне видалення кортикотропіноми

При радикальному видаленні ефект настає за 7–10 днів. Метод може використовуватися самостійно або в сполученні з адреналектомією та/або радіотерапією.

Можливі ускладнення нейрохірургічних втручань:

- крововилив у кавернозний синус або його пошкодження;
- назальна лікворея;
- менінгіт;
- гайморит;
- гіпопітуїтарний синдром (парціальний або повний).

1.2. Хірургічне видалення ектопічної АКТГ- або кортиколиберин-синтезуючої пухлини

Є методом вибору в разі вдалого знаходження пухлини. Може використовуватися самостійно або в сполученні з адреналектомією та/або радіотерапією.

1.3. Адреналектомія

- Однобічна.
- Двобічна.

Використовується в таких випадках:

- 1) в комбінації з радіотерапією області первинної пухлини;
- 2) в разі неефективності видалення АКТГ-секретуючої пухлини;
- 3) двобічна адреналектомія як перший етап лікування при важкому прогресуючому гіперкортицизмі з наступною променевою терапією для профілактики синдрому Нельсона.

Ефект настає за 4–6 місяців.

2. Радіотерапія (променева терапія)

Існує три методи радіотерапії:

1. Гамма-терапія (γ-терапія).
2. Стереотаксична радіохірургія (в дозі 70–90 Гр).
3. Протонне опромінення:
 - а) як самостійний метод (при легкому та середньо-важкому перебігу);
 - б) у сполученні з адреналектомією (при середньо-важкому та важкому перебігу).

Перед використанням радіотерапії необхідно знизити рівень кортизолу крові до нормальних значень. Ефект настає за 4–6 місяців. При

комбінованому лікуванні адреналектомія повинна проводитись як перший етап, бо це сприяє скороченню строків настання ремісії.

Можливим побічним ефектом променевої терапії є гіпопітуїтарний синдром (як випадіння окремих тропних функцій, так і пангіпопітуїтаризм).

3. Консервативна терапія

Препарати, що використовуються для лікування хвороби Іценка–Кушинга, можна поділити за механізмом дії:

- ті, що впливають на продукцію ГК в наднирниках (блокатори стероїдогенезу);
- ті, що блокують ефекти ГК (блокатори глюкокортикоїдних рецепторів);
- ті, що впливають на продукцію АКТГ (гіпофіз-таргетна терапія).

Тривалість консервативної терапії залежить від мети призначення (як самостійний методи чи підготовчий до операції етап терапії), клінічних особливостей перебігу хвороби, переносимості лікування.

3.1. Терапія блокаторами стероїдогенезу

Препарати з даним механізмом дії блокують різні ферменти біосинтезу кортизолу в наднирниках. Така терапія є допоміжним методом лікування. Починати з нього можна або для зниження рівня кортизолу перед радіотерапією чи хірургічним лікуванням, або у випадках ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин, коли вони не можуть бути видалені. Препарати групи блокаторів стероїдогенезу представлені в таблиці 11.1.

Таблиця 11.1

Характеристика блокаторів стероїдогенезу

Група препаратів та її представники	Найтипівіші побічні ефекти	Особливості призначення
Похідні аміноглутетіміду: – <i>Мамоміт</i> – <i>Оріметен</i> – (в Україні наразі недоступні)	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, холестааз; гіпокортицизм, гіпоти-реоз та гірсутизм при тривалому використанні; пригнічення гемопоезу; артеріальна гіпотензія (пов'язана з пригніченням продукції альдостерону); міалгії	Таблетки по 250 мг. Призначаються у добовій дозі 250–1750 мг залежно від рівня кортизолу крові
<i>Кетоконазол</i>	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, гепатотоксичність, чоловічій гіпогонадізм, гінекомастія	Таблетки по 200 мг. Призначається в дозі 400–800 мг/добу у 3 прийоми

Продовження табл. 11.1

Похідні парахлорфенілу: – <i>Хлодитан</i> – <i>Мімотан</i>	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, зниження апетиту); пригнічення гемопоезу; головний біль, сонливість, запаморочення, тремор, порушення зору, висип, гематурія, гепатотоксичність	Таблетки по 500 мг. Призначаються тричі на день через 15–20 хвилин після їжі у перші 2–3 дні у добовій дозі 2–3 г, в подальшому – 0,1 г/кг. Кожні 10–14 днів визначають рівень кортизолу та коригують дозу
Інгібітор β -гідроксилази: <i>Метірапон</i> (<i>метопірон</i>)	Гіпокаліємія, гірсутизм, акне, артеріальна гіпертензія, набряки, порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Капсули по 250 мг. Добова доза коливається від 250 до 6000 мг залежно від рівня кортизолу

3.2. Терапія блокаторами глюкокортикоїдних рецепторів

Недоліком даного механізму дії є те, що при призначенні блокатора глюкокортикоїдних рецепторів вдається контролювати лише симптоми захворювання (внаслідок блокування ефектів гормонів), а не рівні кортизолу та АКТГ.

На сьогодні єдиним представником даної групи препаратів є *міфепристон*, який випускається у таблетках по 200 мг. Найчастіші побічні ефекти терапії включають:

- порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудоту, блювання, діарею);
- головний біль, запаморочення;
- слабкість;
- гіпертермію.

3.3. Гіпофіз-таргетна терапія

Препарати даної групи здатні пригнічувати продукцію АКТГ, нормалізуючи тим самим кортизол крові. Препарати для гіпофіз-таргетної терапії хвороби Іценка–Кушинга представлені в таблиці 11.2.

Таблиця 11.2

Характеристика гіпофіз-таргетних препаратів для лікування хвороби Іценка–Кушинга

Група препаратів та її представники	Найтиповіші побічні ефекти	Особливості призначення
Агоністи дофамінових рецепторів: – <i>Каберголін</i>	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, гіпотензія, астенія, трикуспідальна регургітація	Таблетки по 0,5 мг. Призначається 1–2 рази на тиждень у дозі від 0,5 до 3 мг. Є дані, що його ефективність зростає при використанні в комбінації з кетоконазолом
Аналоги соматостатину: – <i>Пасіреотид (сігніфор, сігніфор LAR)</i>	Гіперглікемія та цукровий діабет, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, холелітіаз, нудота, біль у животі), втома, анемія, алопеція, ураження шкіри в місці ін'єкції	Сігніфор випускається у вигляді розчину для ін'єкцій 0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,9 мг/мл. Рекомендована початкова доза складає 0,6 мг двічі на добу підшкірно. Якщо за 2 місяці від початку терапії не відзначено відповіді на лікування, продовжувати його не варто Сігніфор LAR (пасіреотид з подовженим вивільненням) випускається у вигляді порошку для приготування суспензії по 20 та 40 мг у флаконі. Починають лікування з 10 мг (максимальна доза – 40 мг) внутрішньом'язово глибоко 1 раз на 28 днів. Титрувати дозу слід кожні 2–4 місяці (залежно від ефекту лікування та переносимості)

Лікування АКТГ-незалежного синдрому Іценка–Кушинга

Методом вибору є оперативне лікування.

В разі наявності *автономної пухлини кори наднирників* (аденоми) рекомендовано її хірургічне видалення (частіше однобічна адреналектомія) після передопераційної підготовки одним з інгібіторів стероїдогенезу (див. вище). У післяопераційному періоді внаслідок пригнічення секреції АКТГ попередньою гіперкортизолемією можуть виникнути сим-

птоми гіпокортицизму, що вимагатиме тимчасової замісної терапії гідрокортизоном. В подальшому при поновленні функції наднирника, що залишився, доза замісної терапії може бути знижена або відмінена.

При *макро- або мікронодулярній гіперплазії наднирників* як причини гіперкортицизму методом вибору вважається видалення обох наднирників. Наслідком двобічної адреналектомії є розвиток ХНН, яка потребує постійної замісної гормональної терапії.

При *раку кори надниркових залоз* виконується адреналектомія ураженого наднирника з подальшим призначенням (за потребою) замісної гормональної терапії. Необхідність використання додаткових методів лікування вирішується онкологами в кожному випадку окремо.

В разі неможливості проведення оперативного лікування, зумовленого, наприклад, похилим віком, важким станом хворого, його незгодою щодо оперативного втручання, лікування може бути проведено за допомогою блокаторів стероїдогенезу або блокаторів глюкокортикоїдних рецепторів (див. вище).

В разі *екзогенного синдрому Іценка–Кушинга* єдиним методом лікування є зниження дози екзогенних ГК до мінімальної ефективної або їх відміна (за можливості).

12. ТИРЕОТОКСИКОЗ

Тиреотоксикоз – це синдром, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня. Слід відрізнити поняття «гіпертиреоз» та «тиреотоксикоз», які не є тотожними. Термін «гіпертиреоз» передбачає підвищення секреції гормонів щитоподібної залози внаслідок її гіперфункції, що перевищує актуальну потребу організму і веде до розвитку характерного симптомокомплексу. Водночас, тиреотоксикоз може виявлятися при виникненні патології, яка не пов'язана безпосередньо з гіперфункцією щитоподібної залози, але супроводжується підвищеним рівнем тиреоїдних гормонів у крові. Причини тиреотоксикозу можна умовно поділити на 3 групи.

1) Тиреотоксикоз, зумовлений підвищеною продукцією гормонів щитоподібної залози:

- хвороба Грейвса (дифузний токсичний зоб, Базедова хвороба);
- тиреотоксична аденома;
- йод-індукований гіпертиреоз;
- гіпертиреодна фаза аутоімунного тиреоїдиту;
- тиреотропін – зумовлений гіпертиреоз:
 - аденома гіпофіза, що продукує ТТГ;
 - синдром неадекватної секреції ТТГ (резистентність тиреотрофів до тиреоїдних гормонів);
- трофобластичний гіпертиреоз через надлишок хоріонічного гонадотропіну за розвитку трофобластичної хвороби.

2) Гіпертиреоз, обумовлений продукцією тиреоїдних гормонів поза щитоподібною залозою:

- метастази раку щитоподібної залози, що продукує тиреоїдні гормони;
- хоріонепітеліома.

3) Тиреотоксикоз, не пов'язаний із гіперпродукцією гормонів щитоподібною залозою:

- медикаментозний тиреотоксикоз (передозування препаратів гормонів щитоподібної залози);
- тиреотоксикоз, як стадія підгострого тиреоїдиту де Кервена;
- післяпологовий тиреоїдит.

Основною метою лікування тиреотоксикозу є усунення клінічних симптомів тиреотоксикозу, стійка нормалізація рівнів тиреоїдних гормонів та ТТГ, імунологічна ремісія захворювання при аутоімунному тиреотоксикозі.

Методи лікування тиреотоксикозу представлені на рис. 12.1.



Рис. 12.1. Методи лікування тиреотоксикозу

Вибір методу лікування залежить від причини і тяжкості захворювання, розміру і розташування зоба, наявності ендокринної офтальмопатії, ускладнень і супутніх захворювань, практики, що склалася у різних країнах, геофізичних особливостей місцевості (наявність йододефіциту), віку та побажань хворого. В Україні дотримуються європейського підходу до лікування тиреотоксикозу, надаючи перевагу консервативній тиреостатичній терапії. На другому місці стоїть хірургічне лікування, терапію радіоактивним йодом використовують доволі рідко.

Консервативна тиреостатична терапія

Тиреостатики використовуються як перша лінія терапії тиреотоксикозу, особливо у молодих пацієнтів та при нетривалому анамнезі захворювання, а також в рамках підготовки до терапії радіоактивним йодом і до тиреоїдектомії. Лікування здійснюють за допомогою тіонамідів:

- **похідних тіосечовини:** активних метаболітів (тіамазола, метимазола) та неактивного метаболіта карбімазола (таблетки по 5 та 10 мг);
- **пропілтіоурацила** (таблетки по 25 та 50 мг).

Механізм дії тиреостатичних препаратів полягає в тому, що вони активно накопичуються у щитоподібній залозі і блокують синтез тиреоїдних гормонів завдяки інгібуванню тиреоїдної пероксидази, яка здійснює приєднання йоду до залишків тирозину в тиреоглобуліні. Пропілтіоурацил у високих дозах додатково пригнічує конверсію Т4 у Т3 у периферичних тканинах. У деяких країнах, наприклад, у США, традиційно перевагу віддають пропілтіоурацилу, в Україні та більшості європейських країн – тіамазолу.

Лікування тіамазолом розпочинається з дози 10–30 мг/добу в 1–3 прийоми, карбімазолом – з 15–40 мг/добу в 1–3 прийоми, пропілтіоурацилом – з 300–400 мг/добу у 3 прийоми. Початкова доза залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу та поступово зменшується в міру

ліквідації проявів гіпертиреозу (титраційний режим). У більшості пацієнтів еутиреоз досягається через 3–4 тижні лікування, після чого доза титрується (зменшується) під контролем рівня вільних фракцій Т4 та Т3. Важливо зауважити, що рівень ТТГ часто залишається зниженим (пригніченим) впродовж декількох місяців, тому не використовується для оцінки ранньої відповіді на тиреостатичну терапію.

Критерії компенсації тиреотоксикозу: нормалізація клінічного стану хворого, відновлення маси тіла, зникнення тахікардії та інших симптомів захворювання, повернення рівнів тиреоїдних гормонів у крові до нормальних значень.

Доза похідних тіосечовини після досягнення еутиреоїдного стану поступово знижується на 5 мг 1 раз на 10–14 днів під наглядом лікаря до досягнення підтримуючої дози 2,5–10 мг/добу. В разі використання пропілтіоурацилу «крок» зниження дозування складає 50 мг, підтримуюча доза – 50–100 мг/добу.

Тривалість консервативного лікування тиреостатиками становить 12–18 місяців без перерви з постійним контролем загального стану пацієнта та рівня тиреоїдних гормонів один раз на 4–6 тижнів. Перед відміною тиреостатичних препаратів (за умов наявності хвороби Грейвса) рекомендується визначення антитіл до рецепторів ТТГ, низький рівень яких вказує на високу ймовірність настання імунологічної ремісії. Якщо їх концентрація залишається підвищеною, тиреостатичну терапію рекомендовано продовжити з повторним визначенням антитіл до рецепторів ТТГ через 12 місяців або вирішити питання про зміну методу терапії (хірургічне лікування або терапія радіоактивним йодом).

На тлі тиреостатичної терапії можливий розвиток гіпотиреозу, який не є приводом для припинення лікування, оскільки передчасна відміна тиреостатика призведе до рецидиву тиреотоксикозу. В цьому випадку до тиреостатика додають препарат левотироксину в дозі 25–75 мкг/добу. Така схема лікування отримала назву «блокуй і заміщуй».

Побічні ефекти тиреостатиків та тактика ведення хворих при появі таких реакцій наведені у таблиці 12.1.

Таблиця 12.1

Найтиповіші побічні ефекти тиреостатичної терапії

Тип побічної реакції	Тактика ведення хворих	Додаткова інформація
Алергічні реакції (у вигляді шкірного висипання, сверблячки, болю в суглобах, нудоти)	1. Зниження дози препарату. 2. Призначення антигістамінних засобів. 3. Заміна похідних тіосечовини на пропілтіоурацил або навпаки	У багатьох випадках алергічні реакції зникають самостійно

Продовження табл. 12.1

Розвиток лейкопенії та агранулоцитозу	<p>1. Відміна тиреостатичної терапії.</p> <p>2. Призначення стимуляторів лейкопоезу (на 10–20 днів):</p> <ul style="list-style-type: none"> • метилурацил (таб. по 500 мг) по 1 таб. 3 рази на добу під час або після їжі; • натрію нуклеїнат (таб по 250 мг) по 1 таб. 2-3 рази на добу після їжі. <p>3. ГК (при неефективності стимуляторів лейкопоезу):</p> <ul style="list-style-type: none"> • преднізолон (таб. по 5 мг) по 3–4 таб. на добу після їжі в першій половині дня до досягнення клінічного ефекту з поступовим зниженням дози на 2,5–5 мг на тиждень до повної відміни 	<p>Відбувається внаслідок пригнічення кісткового мозку.</p> <p>Призначення тиреостатиків можливо при вихідному рівні лейкоцитів крові не нижче $4 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>Рекомендований контроль клінічного аналізу крові кожні 10–14 днів до досягнення підтримуючої дози та 1 раз на місяць протягом всього лікування підтримуючою дозою</p>
Збільшення екзофтальму	L-тироксин 25–50 мг вранці натще (додатково до тиреостатиків)	Відбувається внаслідок підвищення продукції ТТГ за принципом зворотного зв'язку при пригніченні синтезу тиреоїдних гормонів тиреостатиками
Зобогенний ефект (збільшення розмірів щитоподібної залози)	<ul style="list-style-type: none"> • L-тироксин 25–50 мг вранці натще (додатково до тиреостатиків). • Мікрійод по 1 драже 2–3 рази на добу після їжі – курсами по 20 днів з 10–20-денними перервами 	Відбувається внаслідок підвищення продукції ТТГ за принципом зворотного зв'язку при пригніченні синтезу тиреоїдних гормонів тиреостатиками
Гепатотоксичний ефект	Відміна препарату	Ефект притаманий пропілтіоурацилу

Похідні тіосечовини протипоказані при:

- підвищеній чутливості до будь-яких компонентів препарату;
- помірній і тяжкій гранулоцитопенії;
- холестази;
- важких побічних ефектах при проведеній раніше терапії похідними тіосечовини.

Окрім похідних тіосечовини та пропілтіоурацилу, тиреостатична терапія також проводиться калію перхлоратом, літію карбонатом та розчином Люголю.

Калію перхлорат (таблетки по 250 мг) поглинається щитоподібною залозою та конкурує з йодом за зв'язування з йод-концентруючою системою органу. Таким чином відбувається блокада поглинання ЩЗ йоду, що призводить до зменшення продукції Т4 та Т3 та зниження виділення цих гормонів у кров. Показання до його використання:

- тиреотоксикоз легкого та середнього ступеня важкості при непереносимості похідних тіосечовини;
- наявність лейкопенії;
- аміодарон-індукований тиреотоксикоз.

Калію перхлорат призначається по 250 мг (1 таб.) 2–4 рази на добу до прийому їжі на строк до 1 року. Серед побічних ефектів слід наголосити на нефротоксичності та супресії кровотворення.

Механізм тиреостатичної дії **літію карбонату** (таб. по 300 мг) полягає у зниженні стимулюючого впливу ТТГ та тиреостимулюючих антитіл на щитоподібну залозу. Показання до його використання:

- передопераційна підготовка (для досягнення еутиреоїдного стану);
- тиреотоксикоз легкого та середнього ступеня важкості при неможливості застосування похідних тіосечовини і препаратів йоду внаслідок вираженої побічної дії або протипоказань.

Карбонат літію призначають по 300–600 мг (1–2 таб.) тричі на день. Серед побічних ефектів варто зазначити спрагу, сонливість, порушення ритму серця, діарею, посилення тремору пальців рук. Тактика при появі побічних ефектів: перерва в прийомі препарату на 1–2 доби з наступним прийомом його у зменшеній дозі.

Застосування препаратів неорганічного йоду пов'язаний з патофізіологічним механізмом Вольфа–Чайкова (Wolff–Chaikoff effect). Ефект Вольфа–Чайкова виникає при введенні в організм значної кількості йоду, що призводить до початкового короткочасного посилення його органіфікації з наступним пригніченням, подальшим порушенням синтезу гормонів щитоподібної залози та, відповідно, зниженням рівня тиреоїдних гормонів Т3 та Т4 у крові.

Механізм дії *розчину Люголя* для внутрішнього застосування (йод 1 частина, калію йодид 2 частини, дистильована вода 17 частин) полягає у:

- блокуванні виділення ТТГ аденогіпофізом;
- зменшенні утворення тиреоїдних гормонів у ЩЗ;
- зменшенні кровонаповнення ЩЗ;
- зменшенні чутливості щитоподібної залози до впливу тиреостимулюючих антитіл.

Ефект розчину Люголя настає швидко – через 7–10 днів, проте в подальшому симптоми тиреотоксикозу рецидивують, тому цей препарат не призначається як самостійний метод лікування протягом тривалого часу. Застосовується розчин Люголя в наступних випадках:

- передопераційна підготовка (див. підрозділ, присвячений хірургічному лікуванню тиреотоксикозу);
- тиреотоксичний криз (див. розділ, присвячений лікуванню тиреотоксичного кризу);
- вкрай важкий перебіг тиреотоксикозу з вираженим ураженням серця чи психозом. В цьому випадку розчин Люголю використовується по 20 крапель на день (розведених у воді або молоці) на фоні прийому тіамазолу в добовій дозі до 100 мг протягом 5 днів, в подальшому щоденно дозу розчину Люголя зменшують на 1 краплю та поступово відміняють, а дозу тіамазолу поступово знижують до 40–60 мг на добу.

Протипоказання до застосування препаратів йоду включають:

- туберкульоз легень;
- нефрити;
- фурункульоз;
- вугровий висип;
- хронічна піодермія;
- геморагічні діатези;
- кропив'янка;
- вагітність;
- підвищена чутливість до йоду.

Крім тиреостатиків, при тиреотоксикозі використовують також препарати симптоматичної дії: β -адреноблокатори, ГК.

Механізм дії *β -адреноблокаторів* при тиреотоксикозі:

- блокують β_1 -адренорецептори міокарда, що зменшує вплив симпатичної нервової системи на серце, знижує тахікардію та потребу міокарда в кисні;
- блокує надходження іонів натрію до кардіоміоцитів, внаслідок чого проявляється антиаритмічна дія;
- знижують АТ;

- зменшують периферичну конверсію Т4 у Т3;
- надають седативну дію.

Найчастіше використовують пропранолол 60–120 мг/добу в 3–4 прийоми до їди, атенолол по 50 мг 1–2 рази на добу до прийому їжі, конкор 5–10 мг/добу в 1 прийом. Лікування проводиться до нормалізації частоти серцевих скорочень, покращення загального самопочуття, після чого дози препаратів зменшують та відміняють.

Показання до призначення ГК у комплексному лікуванні тиреотоксикозу:

- поєднання дифузного токсичного зоба з ендокринною офтальмопатією;
- поєднання дифузного токсичного зоба з претибіальною мікседемою;
- наявність симптомів відносної недостатності надниркових залоз;
- тиреотоксичний криз;
- аміодарон-індукований деструктивний тиреоїдит.

У високих дозах ГК гальмують конверсію Т4 у Т3. Преднізолон (таб. по 5 мг) призначають внутрішньо в дозі 20–30 мг на день (кількість таблеток преднізолону відповідає кількості таблеток тіамазолу в тій же дозі) в першій половині дня після їжі на 1–2 тижні до нормалізації рівня вільного Т4 у сироватці крові. Потім дозу поступово знижують на 5 мг раз на 5 днів до повної його відміни.

В якості симптоматичної найчастіше використовують *седативну терапію* (для заспокоєння, нормалізації сну, зменшення відчуття внутрішньої напруги) препаратами валеріани (наприклад, таблетки валеріани по 30–60 мг 3–4 рази на добу після їжі), пустирніка (наприклад настоянка пустирніка по 30–50 крапель 3–4 рази на добу).

Хірургічне лікування тиреотоксикозу

Показання для хірургічного лікування тиреотоксикозу:

- наявність новоутворень щитоподібної залози;
- великі розміри зобу (об'єм понад 45 мл) та при наявності ознак компресії прилеглих органів;
- тиреотоксикоз важкого ступеня (вісцеропатична форма) незалежно від розмірів зоба;
- за груди́нне розташування зобу;
- рецидиви тиреотоксикозу після проведення консервативної терапії чи неефективність такого лікування;
- непереносимість тиреостатиків.

З метою профілактики тиреотоксичного кризу в післяопераційному періоді хірургічне лікування проводять лише після досягнення пацієнтами еутиреоїдного стану. Передопераційна підготовка включає:

- антитиреоїдну терапію до максимально можливого усунення симптомів тиреотоксикозу;
- для зменшення кровоточивості паренхіми щитоподібної залози – розчин Люголю за наступною схемою: починають лікування по 3–5 крапель 3 рази на день після їди (розводити молоком або водою), кожен день дозу збільшують на 1 краплю з кожним прийомом, доводячи до максимальної 15–20 крапель 3 рази на день;
- лікування, спрямоване на покращення стану серцево-судинної системи, печінки, нервової системи, загальнозміцнюючі заходи;
- седативні та снотворні засоби напередодні операції;
- якщо хворий отримував β -адреноблокатори, не відмінити їх або робити це повільно для профілактики загострення ішемічної хвороби серця у літніх пацієнтів та розвитку гострої надниркової недостатності;
- при важкому перебігу захворювання – розпочати прийом ГК за 2–3 дні до операції (преднізолон 15–20 мг на добу), а в день операції ввести в/в 50–100 мг гідрокортизону гемісукцинату.

Зазвичай, при тиреотоксикозі виконують субтотальну резекцію щитоподібної залози, при цьому залишають не більше 2–3 мл її тканини. В цьому випадку розвивається післяопераційний гіпотиреоз (який на сьогодні не розглядається як ускладнення оперативного лікування тиреотоксикозу, а вважається його метою), тож хворі потребують довічної замісної терапії препаратом левотироксину, починаючи з 7 доби після проведення хірургічного втручання (див. розділ, присвячений лікуванню гіпотиреозу).

Можливі ускладнення хірургічного лікування:

- ушкодження зворотного нерва з парезом гортані і частковою афонією;
- післяопераційний гіпаратиреоз із гіпокальціємічним синдромом;
- післяопераційна кровотеча з огляду на значне кровопостачання щитоподібної залози;
- тиреотоксичний криз внаслідок неналежної підготовки до оперативного втручання.

Терапія радіоактивним йодом

Принцип лікування радіоактивним йодом заснований на тому, що тканина щитоподібної залози поглинає та утримує радіоактивний йод, β -випромінювання якого знищує тканину щитоподібної залози.

Показання для проведення терапії радіоактивним йодом:

- дифузний токсичний зоб середньої важкості та важкий у хворих старше 40 років при відсутності ефекту від тривалого лікування тиреостатиками;

- тяжкі супутні захворювання (інфаркт міокарда, нещодавно перенесений інсульт, гіпертонічний криз і т.п.), коли оперативне лікування неможливе, а медикаментозна терапія неефективна;
- важкі форми тиреотоксикозу з вираженою недостатністю кровообігу, токсичним гепатитом, психозом;
- відмова від хірургічного лікування при відсутності ефекту від адекватно проведеної антитиреоїдної терапії;
- рецидив тиреотоксикозу після оперативного лікування дифузного токсичного зобу;
- алергічна реакція на тиреостатики.

Абсолютними протипоказаннями є вагітність та лактація. При цьому зачаття не рекомендується як мінімум протягом 6 місяців після лікування ^{131}J .

Перед терапією ^{131}J проводять медикаментозну підготовку з метою досягнення еутиреозу для запобігання розвитку тиреотоксичного кризу. Тіамазол відміняється за 3–5 днів, а пропілтіоурацил – за 15 днів до призначення ^{131}J . Препарат радіоактивного йоду приймають перорально у вигляді натрієвої солі ^{131}J у розчині або капсулі. Доза терапії визначається індивідуально.

Особливості лікування аутоімунного тиреоїдиту в фазі тиреотоксикозу

Лікування тиреотоксичної стадії аутоімунного тиреоїдиту проводиться частіше консервативно. Тиреотоксикоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту має деякі особливості:

- швидкий ефект при прийомі тиреостатичних препаратів з розвитком медикаментозного гіпотиреозу;
- в ряді випадків хвилеподібний перебіг захворювання зі зміною станів тиреотоксикозу та еутиреозу (іноді гіпотиреозу).

Особливості лікування функціональної автономії щитоподібної залози (тиреотоксична аденома, вузловий і багатовузловий токсичний зоб)

Функціональна автономія щитоподібної залози є показанням до радикальних методів лікування – оперативного або радіойодтерапії. Тиреостатики (за наведеними вище схемами) призначають з метою підготовки до цих методів лікування.

Особливості лікування тиреотоксичної стадії підгострого тиреоїдиту (де Кервена)

1. Призначення похідних тіосечовини не показано.
2. Призначення β -адреноблокаторів у більшості випадків достатньо для зняття симптомів тиреотоксикозу.

3. При неважкому перебігу призначаються нестероїдні протизапальні препарати у звичайних дозах (наприклад, ібупрофен 200–400 мг 3–4 рази на добу).
4. При вираженому тиреотоксикозі показано призначення ГК – преднізолону по 30–40 мг/добу протягом 2–3 тижнів з наступним поступовим зниженням дози на 5 мг/тиждень аж до повної відміни.

Особливості лікування аміодарон-індукованого тиреотоксикозу

1. Якщо можливо, відміна аміодарону з призначенням інших антиаритмічних засобів.
2. Призначаються β -адреноблокатори в монотерапії або в комбінації з тиреостатиками.
3. Для лікування 1-го типу аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (йод-індукованого, так званий, йод-Базедов) використовують похідні тіосечовини (тіамазол 30 мг на добу) в комбінації з перхлоратом калію (500 мг 2 рази на добу).
4. Для лікування 2-го типу аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (деструктивного тиреоїдиту) використовують ГК (преднізолон 30 мг на добу протягом 2 тижнів з наступною поступовою відміною через 3 місяці).

Лікування ендокринної (тиреотоксичної) офтальмопатії

1. Проводиться разом з офтальмологом.
2. Загальні рекомендації: носіння темних окулярів, сон з піднесеним узголів'ям, відмова від паління.
3. Корекція тиреоїдного статусу.
4. Сечогінні препарати (наприклад, фуросемід 40–80 мг вранці 2 рази на тиждень, триампур по 2 таблетки 2 рази на тиждень).
5. ГК місцево з метою пригнічення аутоімунних процесів, гальмування розвитку фіброзу, зменшення явищ запалення та набряку в ретробульбарній клітковині (наприклад, кеналог по 1 мл (40 мг) ретробульбарно 1 раз на 2 тижні № 3–4).
6. ГК внутрішньо в якості імуносупресивної терапії (при важкому перебігу офтальмопатії): преднізолон 50–80 мг через день протягом 1–2 місяців із наступним поступовим зменшенням дози.
7. L-тироксин 25–50 мкг вранці додатково до похідних тіосечовини при стабільній офтальмопатії на фоні еутиреоїдного стану.
8. Хірургічне лікування в офтальмолога.

Лікування тиреотоксикозу у вагітних

Рекомендувати вагітність хворим на дифузний токсичний зоб можна лише після досягнення ремісії захворювання. Якщо ж вагітність настала на тлі тиреотоксикозу, перевагу віддають консервативній терапії. При

цьому лікуванню слід здійснювати так, щоб упродовж всієї вагітності у жінки підтримувався еутиреоїдний стан при використанні найменших ефективних доз тиреостатиків. Оперативне лікування застосовується у випадку неефективності консервативної терапії.

Якщо дифузний токсичний зоб діагностований упродовж першого триместру вагітності, то рекомендується субтотальна резекція щитоподібної залози у другому триместрі після підготовки тиреостатичними препаратами (досягнення еутиреозу).

При виявленні дифузного токсичного зоба у більш пізній термін (при бажанні матері зберегти вагітність) рекомендується лікування тиреостатичними препаратами впродовж усієї вагітності під контролем вільного Т3 і вільного Т4 у дозах, що забезпечують стійкий стан еутиреозу.

Перевагу в лікуванні тиреотоксикозу під час першого триместру вагітності віддають пропілтіоурацилу. Починаючи з 2 триместру вагітності перевагу слід віддати тіамазолу з огляду на гепатотоксичність пропілтіоурацилу. Початкові дози тіамазолу зазвичай не перевищують 15–20 мг/добу з поступовим зниженням до підтримуючих доз (2,5–5 мг/добу), а пропілтіоурацилу – відповідно 150–200 мг/добу і 25–50 мг/добу. Режим «блокуй і заміщуй» на тлі вагітності не використовується. Не рекомендується також призначення β -адреноблокаторів, оскільки це може призвести до недорозвитку плаценти, внутрішньоутробної затримки дозрівання плода, постнатальної брадикардії і гіпоглікемії. Однак якщо препарати цієї групи необхідні, можливе їхнє короткочасне (до двох тижнів) призначення у дозі до 20–40 мг/добу.

Під час лактації жінкам із тиреотоксикозом можна призначати низькі дози тиреостатиків (тіамазолу до 15 мг/добу і пропілтіоурацилу до 150 мг/добу). Вони істотно не впливають на функцію щитоподібної залози немовлят. Надалі слід підтримувати стан компенсації тиреотоксикозу мінімальними дозами цих препаратів (тіамазолу 2,5–5 мг/добу, пропілтіоурацилу 25–50 мг/добу).

13. ХРОНІЧНА НАДНИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

ХНН – це стан тривалої гіпофункції коркового шару наднирників, що проявляється симптомами дефіциту ГК та (не завжди) МК.

ХНН класифікується таким чином:

- 1) Первинна ХНН, обумовлена патологією власне наднирників:
 - a) хвороба Аддисона – внаслідок аутоімунної деструкції клітин коркового шару наднирників;
 - b) післяопераційна ХНН – внаслідок двосторонньої адреналектомії;
 - c) первинна ХНН гранулематозного походження:
 - туберкульоз,
 - гістоплазмоз,
 - саркоїдоз;
 - d) пухлини наднирників або метастази в наднирники;
 - e) метаболічні порушення (амілоїдоз, адренолейкодистрофія, адреномієлонеуропатія, спадковий гемохроматоз);
 - f) вроджена патологія наднирників, включаючи генетичні синдроми резистентності кори наднирників до АКТГ;
 - g) постмедикаментозне зменшення синтезу гормонів коркового шару надниркових залоз (мітотан, аміноглутетимід, кетоконазол, метирапон, етомідат, гепарин);
 - h) стан після двостороннього крововиливу в наднирники (сепсис та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання).
- 2) Вторинна та третинна ХНН, обумовлені захворюваннями гіпофізу або гіпоталамусу відповідно, що супроводжуються дефіцитом АКТГ гіпофізу та/або кортиколіберину гіпоталамусу:
 - A. вроджений гіпопітуїтаризм;
 - B. набутий гіпопітуїтаризм:
 - a) новоутворення центральної нервової системи:
 - пухлина гіпофізу,
 - краніофарінгіома,
 - пухлина третього шлуночка;
 - b) крововилив у пухлину мозку;
 - c) синдром Шихана (післяпологовий інфаркт гіпофіза);
 - d) інфекції;
 - e) гранулематози (саркоїдоз);
 - f) гіпофізектомія або хірургічне втручання в області гіпоталамусу;
 - g) опромінення голови;
 - C. ятрогенна вторинна або третинна ХНН внаслідок тривалого лікування ГК.

Основна мета лікування ХНН – це усунення причини, що викликала вказану патологію (за можливості), та відновлення нормальних фізіологічних функцій всіх органів і систем, порушених внаслідок захворювання. Останнє досягається шляхом проведення замісної гомональної терапії, яка полягає в безперервному, позиттивному використанні ГК, мінералокортикоїдів (не завжди) і андрогенів (іноді).

Замісна терапія глюкокортикоїдами

Першою лінією лікування вважаються кортизон та гідрокортизон, оскільки вони мають не лише глюкокортикоїдну, але і мінералокортикоїдну активність. Добова доза препарату розподіляється на окремі прийоми з урахуванням циркадного ритму секреції ГК наднирниками: при триразовому прийомі 50 % добової дози призначаються вранці, 30 % о 12–14 годині і 20 % не пізніше 16–17 години; при дворазовому прийомі 2/3 добової дози зранку і 1/3 до 16–17 години.

Для лікування ХНН використовуються таблетовані препарати ГК. В Україні наразі доступні для використання препарати гідрокортизону:

- **Гідрокортизон** (таблетки по 10 мг);
- **Кортеф** (таблетки по 5, 10 та 20 мг);
- **Кортизон** (таблетки по 25 мг).

За відсутності вищезазначених препаратів для замісної гормональної терапії можна використовувати *преднізолон* (таблетки по 5 мг), який має більш виражену глюкокортикоїдну активність і слабкий мінералокортикоїдний ефект. Преднізолон призначається як альтернатива гідрокортизону, особливо для некомплаєнтних пацієнтів перорально однократно чи двічі на день. Еквівалентність доз різних препаратів для замісної гормональної терапії представлена в таблиці 13.1.

Таблиця 13.1

**Еквівалентність доз препаратів
для замісної гормональної терапії ХНН**

Препарат	Еквівалентні дози	Глюкокортикоїдна активність	Мінералокортикоїдна активність
Гідрокортизон	20 мг	1,0	0,6
Кортеф	20 мг	1,0	0,6
Кортизон	20 мг	1,0	0,6
Преднізолон	5 мг	4,0	0,3

NB! Для замісної гормональної терапії НЕ використовують метилпреднізолон, триамцинолон, бетаметазон з огляду на їх вкрай виражену глюкокортикоїдну активність та відсутність мінералокортикоїдної дії.

Використання дексаметазону не бажано через високий ризик передозування.

Розрахунок первинної дози ГК – 5–10 мг/м² поверхні тіла, що в більшості випадків приблизно відповідає 20 мг препарату гідрокортизону або 5 мг преднізолону. Можливі схеми призначення ГК наведені у таблиці 13.2.

Правильність підбору замісних доз оцінюється на підставі показників АТ, поступового регресу гіперпігментації, збільшення маси тіла, поліпшення самопочуття, зникнення диспепсії, анорексії, м'язової слабкості тощо, а також концентрацій Na⁺ та K⁺ в сироватці крові (гіперкаліємія є ознакою некомпенсованої ХНН).

Таблиця 13.2

Схеми призначення ГК для замісної гормональної терапії

Препарат	Діапазон добової дози (мг/добу)	Типовий режим дозування (мг)
Гідрокортизон Кортизон Кортеф	15–25	Три прийоми: 7.00, 12.00, 16.00 ± 1 година 15 + 5 + 5; 10 + 5 + 5; 10 + 5 + 2.5; 7,5 + 5 + 2.5 Два прийоми: 7.00, 12.00 ± 1 година 15 + 5; 10 + 10; 10 + 5
	25–37,5	Три прийоми: (7.00, 12.00, 16.00 ± 1 година 12.5 + 12.5 + 12.5; 12.5 + 12.5 + 6.25; 12.5 + 6.25 + 6.25 Два прийоми: 7.00, 12.00 ± 1 година 25 + 12,5
Преднізолон	5	Один прийом: 7.00

При лікуванні ГК найбільш типовими є такі побічні явища:

- кушингоїдний синдром (більш притаманний преднізолону);
- АГ;
- гіперглікемія;
- язва шлунка або дванадцятипалої кишки;
- аменорея;
- остеопороз.

Варто зазначити, що використання препаратів гідрокортизону в мінімальних дозах, які забезпечують компенсацію ХНН, рідко супроводжуються вказаними побічними ефектами.

Гормональне обстеження у динаміці недоцільно. Дослідження кортизолу крові на фоні лікування може застосовуватись лише у випадках, коли припускається синдром мальабсорбції, щоб адекватно підібрати дозу. Вимірювання АКТГ плазми щодо контролю терапії не рекомендується, оскільки рівень АКТГ може підвищуватися і при адекватному лікуванні.

Особливості замісної гормональної терапії ГК в окремих випадках:

- у стресовій ситуації помірної інтенсивності (стоматологічне лікування, інфекція, що вимагає антибіотикотерапії) пацієнт повинен збільшити дозу у 2 рази або на 10–30 мг/добу за гідрокортизоном;
- у разі лікування в домашніх умовах захворювання з гарячкою $> 38^{\circ}\text{C}$ пацієнт повинен збільшити дозу гідрокортизону у 2 рази (якщо гарячка $> 39^{\circ}\text{C}$ у 3 рази);
- у випадку блювання або діареї призначається 50 мг гідрокортизону в/м кожні 12 год до відновлення нормального травлення;
- при захворюванні з тяжким перебігом, важкій травмі чи ургентному оперативному втручанні гідрокортизон застосовується в/в чи в/м по 50–100 мг 2–3 рази на добу або у вищих дозах за потреби;
- при плановому хірургічному втручанні під загальною анестезією за день до операції доза орального ГК має становити 40 мг/добу за гідрокортизоном; у день операції – 100 мг у в/в інфузії, потім 200 мг шляхом безперервної в/в інфузії протягом 24 год або по 50 мг в/в кожні 6 год. Протягом перших двох діб після операції гідрокортизон вводиться по 50 мг в/м кожні 6 год, а у випадку зниження АТ – додатково 100 мг у в/в інфузії. З моменту, коли хворий розпочинає їсти та пити, відновлюється пероральна терапія гідрокортизоном: впродовж 2 діб у вдвічі більшій дозі, ніж перед втручанням, надалі дозу зменшують поступово таким чином, щоб під кінець 1-го тижня повернутися до передопераційної дози;
- при проведенні невеликих хірургічних втручань (наприклад, розтин абсцесу, екстракція зуба) доза перорального гідрокортизону збільшується у 2–3 рази на 1–2 дні. Додатково за 1 год перед втручанням призначається 20 мг гідрокортизону per os та наступна доза, що приймається у цей же день, збільшується у 2 рази;
- в разі проведення колоноскопії пацієнта напередодні необхідно госпіталізувати, ввечері ввести 50 мг гідрокортизону в/в або в/м та призначити в/в інфузію з метою нормалізації водного балансу. Перед початком дослідження вводиться 50–100 мг гідрокортизону в/в або в/м;

- перед значним фізичним навантаженням пацієнт має додатково прийняти 5–10 мг гідрокортизону;
- при супутньому гіпертиреозі може знадобитися підвищення дози гідрокортизону;
- у пацієнтів з ХНН та цукровим діабетом додаткова доза 5 мг гідрокортизону ввечері може запобігти розвитку нічної гіпоглікемії.

Симптоми передозування ГК включають підвищення артеріального тиску, набряки, м'язову слабкість. В разі передозування дозу слід зменшити у 2 рази.

Замісна терапія мінералокортикоїдами

Препарати мінералокортикоїдної дії затримують в організмі натрій, зменшують його екскрецію з сечею та стабілізують АТ. Мінералокортикоїдна терапія показана усім пацієнтам з підтвердженим дефіцитом альдостерону, який спостерігається при первинній ХНН. Зазвичай, на практиці показанням для використання мінералокортикоїдів є низький рівень АТ, незважаючи на адекватну замісну терапію гідрокортизоном (або преднізолоном).

Для постійного прийому використовують синтетичний мінералокортикоїд **флудрокортизон**. В Україні наразі доступний препарат флудрокортизону кортінефф (таблетки по 0,1 мг). Доза препарату залежить від ступеня мінералокортикоїдної недостатності та віку хворого (чим молодший пацієнт, тим вище потреба) і становить від 0,025 до 0,2 мг вранці (стартова доза складає 0,05–0,1 мг, максимальна доза – 0,3 г), іноді можливий навіть прийом препарату через день.

Особливості замісної гормональної терапії мінералокортикоїдами в окремих випадках:

- у деяких пацієнтів при перебуванні у спекотному кліматі може знадобитись більша доза флудрокортизону, незважаючи на збільшення вживання солі, рекомендоване в цьому випадку, з огляду на підвищену втрату натрію з потом;
- в разі появи на тлі терапії АГ та набряків, особливо в осіб старшого віку, дозу препарату треба зменшити або відмінити;
- при супутній первинній АГ додатково потрібно призначити відповідне гіпотензивне лікування без зміни замісної терапії, що проводиться. При цьому треба мати на увазі, що застосування антагоністів альдостерону протипоказано;
- бажано не призначати сечогінні препарати, оскільки вони здатні спровокувати різкі падіння АТ, пов'язані з гіповолемією.

NB! Доза гідрокортизону 40 мг забезпечує мінералокортикоїдний ефект, що відповідає 0,1 мг флудрокортизону.

Правильність підбору замісних доз флудрокортизону оцінюється на підставі відсутності патогномонічних скарг, зокрема ортостатичної гіпотензії, нормального рівня АТ, компенсованого електролітного балансу та нормальної концентрації реніну плазми (або активності реніну плазми).

Гормональна терапія у пацієнтів зі вторинною ХНН проводиться тільки ГК, оскільки секреція альдостерону збережена.

Замісна терапія андрогенами

Така терапія є доцільною лише у пацієнтів жіночої статі, оскільки у них наднирники є єдиним джерелом продукції андрогенів. Таке лікування призначається вкрай рідко та має конкретні показання: схильність до депресії, зниження лібідо, загальна слабкість, що зберігаються попри повну компенсацію дефіциту ГК та мінералокортикоїдів.

Замісна терапія андрогенами проводиться *дегідроепіандростероном* (ДГЕА) в дозі 5–25 мг на добу після сніданку (середня доза становить 10 мг/добу).

При лікуванні слід ретельно моніторувати стан пацієнтки та рівень ДГЕА-сульфату у сироватці крові, аби уникнути симптомів андрогенізації. Якщо протягом 6 місяців пробна замісна андрогенна терапія не дає покращення, продовжувати її не доцільно.

14. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

ЦД – це хронічне гетерогенне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, основною ознакою якого є хронічна гіперглікемія, що призводить до ураження різних органів і тканин, в першу чергу, судин та нервів.

Мета лікування ЦД – безпечне зниження всіх параметрів глікемії до показників якомога більш наближених до цільових значень задля профілактики розвитку ускладнень захворювання.

Терапія ЦД передбачає: контроль вуглеводного обміну, корекцію ліпідних порушень та лікування АГ. Досягнення компенсації тільки за одним або двома з цих параметрів не призводить до зниження ризику розвитку та прогресування пізніх ускладнень ЦД.

Завдання лікування по глікемії повинні бути індивідуалізованими залежно від віку, очікуваної тривалості життя, наявності та виразності ускладнень, можливого порушення розпізнавання гіпоглікемій тощо.

14.1. Цукровий діабет 1 типу

ЦД 1 типу є наслідком деструкції інсулінпродукуючого апарату підшлункової залози, тому єдиним методом його лікування є замісна інсулінотерапія, основною метою якої є підтримка стану вуглеводного обміну, близького до такого здорової людини.

На сьогодні для лікування ЦД 1 типу в Україні використовуються наступні препарати інсуліну:

- інсуліни короткої дії: Фармасулін Н, Хумодар Р, Інсуман Рапід, Актрапид НМ, Інсулар Актив;
- інсуліни проміжної дії: Фармасулін ННР, Хумодар Б, Інсуман Базал, Протафан НМ, Інсулар Стабіль;
- аналоги інсуліну людини ультракороткої дії: аспарт (Ново Рапід), глюлізін (Епайдра);
- аналоги інсуліну людини тривалої дії: гларгін (Лантус, Тожео, Айлар), детемір (Левемір), деглюдек (Тресіба).

Профілі дії різних препаратів інсуліну наведені у табл. 14.1 та рис. 14.1.

Таблиця 14.1

Профілі дії препаратів інсуліну

Препарати інсуліну (за групами)	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
аналоги інсуліну людини ультракороткої дії	15 хв	1,5 год	3–4 год
інсуліни короткої дії	30 хв	3 год	6 год
інсуліни проміжної дії	1,5 год	6 год	12 год
аналоги інсуліну людини тривалої дії: гларгін, детемір	1,5 год	-	≈ 24 год
аналоги інсуліну людини тривалої дії: деглюдек	1–2 год	-	≈ 42 год

Аналоги інсуліну людини ультракороткої дії

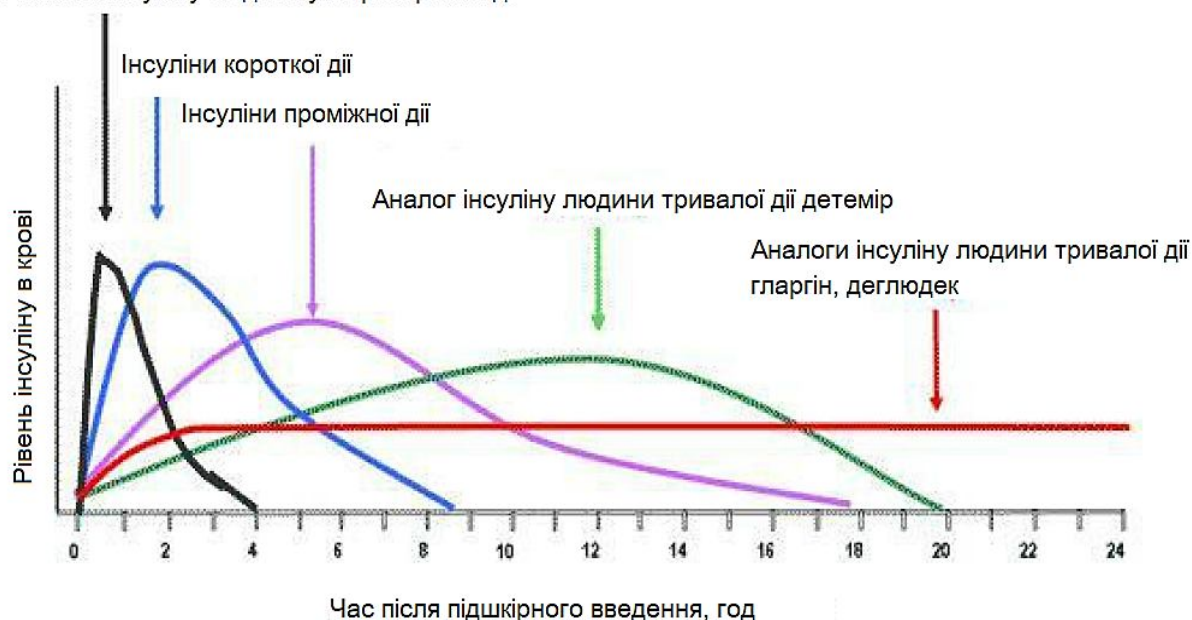


Рис. 14.1. Профілі дії різних препаратів інсуліну

Ідеальна ІТ повинна імітувати ендогенну секрецію інсуліну. Для цього використовується базис-болусна (або інтенсифікована) схема введення препаратів: інсуліни короткої дії (або аналоги інсуліну ультракороткої дії) + інсуліни проміжної дії (або аналоги інсуліну тривалої дії). При цьому короткотривалі інсуліни (так звані болусні) вводяться залежно від прийому їжі, а довготривалі інсуліни (так звані базальні) мають фіксований час введення, що не залежить від харчового навантаження.

Принципова схема введення інсуліну виглядає наступним чином (рис. 14.2).

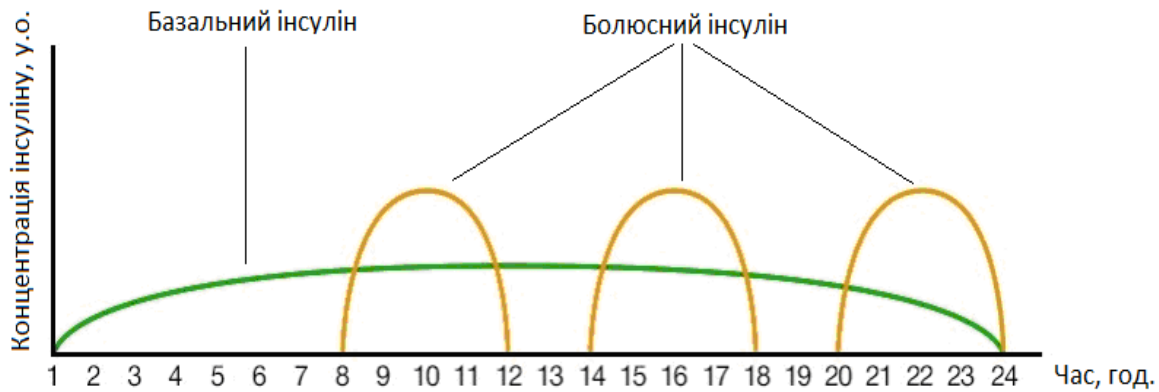


Рис. 14.2. Принципова схема введення інсуліну

Таким чином, інсулін короткої (або ультракороткої дії) дії контролює постпрандіальний («післяхарчовий») рівень глікемії, а інсулін тривалої дії (або проміжної дії) – період між прийомами їжі та вночі.

Оптимальний час введення короткого інсуліну – за 20–30 хвилин до прийому їжі, ультракороткого аналогу – безпосередньо перед, під час або навіть після прийому їжі, що обумовлено особливостями фармакокінетики (див. табл. 14.1).

Аналоги інсуліну завдяки змінній хімічній структурі дозволяють повною мірою досягти мети інсулінотерапії (імітації природної секреції підшлункової залози). При цьому аналоги інсуліну ультракороткої дії швидко «гасять» післяхарчове підвищення ЦК, а ультраподовженої дії – створюють рівне плато базальної концентрації інсуліну в крові. Перевагою інсулінів ультраподовженої дії є відсутність піків концентрації, що при правильно встановленій дозі знижує до мінімуму ймовірність гіпоглікемій.

Методи підбору дози інсуліну поділяють на проспективний та ретроспективний.

При проспективному методі інсуліновий режим призначається вперше, а при ретроспективному методі корекція доз інсуліну здійснюється з урахуванням попередньої дози та показників глікемії.

Теоретичні розрахунки добової потреби в інсуліні базуються на наступних принципах.

- Початкова добова доза інсуліну у дорослої людини складає, як правило, від 0,5 до 1 ОД/кг.
- У дітей доза може бути більшою – до 2 ОД/кг.
- У вагітних жінок доза інсуліну залежить від строку вагітності: в середньому 0,7 ОД/кг в першому триместрі, 0,9–1,2 ОД/кг/добу

у другому та третьому триместрах зі зниженням дози інсуліну до моменту пологів до 0,7–0,8 ОД/кг/добу.

- Якщо розраховувати дозу інсуліну за тривалістю захворювання, в середньому, добова доза інсуліну складає в перший рік захворювання – 0,5 ОД/кг/добу, в наступні роки – 0,7 ОД/кг/добу.
- При активній фізичній роботі доза становить 0,5 ОД/кг/добу, при сидячій роботі – 0,7 ОД/кг/добу.
- Доза при стресі – 1,0 ОД/кг/добу.
- В пубертатному періоді доза близько 1,0–2,0 ОД/кг/добу.
- Доза при кетоацидозі, прийомі ГК – до 1,5–2 ОД/кг/добу.

Добова доза інсуліну поділяється на 4–5 п/ш введень (тричі перед основними прийомами їжі вводиться болусний інсулін та двічі або одноразово (залежно від тривалості дії) – базальний. Доля пролонгованого інсуліну для забезпечення імітації базальної секреції інсуліну становить близько 50 % від загальної добової потреби. Тобто якщо для людини вагою 60 кг розрахована початкова доза інсуліну $60 \text{ кг} \times 0,5 \text{ ОД/кг} = 30 \text{ од/добу}$, то 50 % (половина) від 30 ОД становить 15 ОД/добу за рахунок інсуліну подовженої дії. 50 % інсуліну, що залишились (15 ОД в нашому прикладі), розподіляються за 3 основні прийоми їжі (наприклад, по 5 ОД на кожен прийом).

Корекція дози інсуліну здійснюється з урахуванням даних самоконтролю глікемії протягом доби і кількості вуглеводів у їжі, до досягнення індивідуальних цільових показників вуглеводного обміну. Протягом однієї доби не рекомендується збільшувати сумарну дозу інсуліну більш ніж на 8 ОД (або 2–3 ОД за одне введення).

Доцільно утримуватися від одномоментного введення більше 12 ОД короткого інсуліну, оскільки, по-перше, це значно підвищує ризик гіпоглікемії та пов'язаних з нею ускладнень, а по-друге, є дані, що більша за 12 ОД кількість інсуліну не може зв'язатися з інсуліновими рецепторами і циркулює в крові, спричиняючи утворення протиінсулінових антитіл. Найбільш зручним є використання аналогів інсуліну, оскільки вони мають фізіологічний профіль дії і дозволяють краще контролювати глікемію з меншим ризиком гіпоглікемії та збільшення ваги.

Вводити інсулін можна за допомогою інсулінових шприців (при цьому важливо, щоб концентрація на флаконі інсуліну збігалася з концентрацією на шприці, наприклад, 100 ОД/мл), шприц-ручок – готових до використання (передзаповнені інсуліном) або зі змінними картриджами, а також з використанням інсулінових помп – приладів для постійної підшкірної інфузії інсуліну, в тому числі з постійним моніторингом рівня глюкози. В останньому випадку протягом доби

використовуються тільки аналоги інсуліну ультракороткої дії. На даний час проводиться розробка препаратів для інгаляційного введення інсуліну, проте ще до кінця не вирішене питання точного дозування препарату.

ІТ може супроводжуватися такими ускладненнями:

- гіпоглікеміями;
- постін'єкційними ліподистрофіями (за атрофічним та гіпертрофічним типом);
- алергічними реакціями;
- інсуліновими набряками;
- порушеннями зору.

Більшості з них можна уникнути шляхом правильного розрахунку необхідних доз інсуліну та дотримання правил виконання ін'єкцій.

Правила виконання ін'єкцій такі:

- ін'єкції здійснюються п/ш;
- для введення болюсного (короткого, прандіального) інсуліну краще використовувати живіт та плечі (всмоктування інсуліну більш швидке);
- для введення базального інсуліну краще використовувати стегна, сідниці (всмоктування інсуліну більш повільне);
- місця ін'єкцій необхідно постійно змінювати (щоб уникнути постін'єкційних ліподистрофій, які є не тільки косметичним дефектом, але й значно змінюють швидкість всмоктування препаратів інсуліну);
- не можна робити ін'єкції в місця ушкодження шкіри;
- укол інсуліновим шприцом потрібно робити під кутом 45°, а шприц-ручкою – під прямим (90 %), що пов'язано з довжиною голки;
- перед введенням інсуліну його потрібно зігріти до кімнатної температури, якщо він знаходився в холодному місці (завчасно дістати з холодильника або зігріти, затиснувши флакон у кулаці).

На тлі інсулінотерапії можливе виникнення ранкової гіперглікемії, корекція якої залежить від причини її появи (табл. 14.2).

Таблиця 14.2

Ведення пацієнтів з ранковою гіперглікемією

Причина ранкової гіперглікемії	Механізм розвитку	Спосіб визначення	Тактика лікаря
Недостатня доза вечірнього пролонгованого інсуліну	Гіперглікемія протягом ночі призводить до гіперглікемії вранці	Реєстрація гіперглікемії у 3.00 та вранці після пробудження	Збільшення дози вечірнього пролонгованого інсуліну

Продовження табл. 14,2

<p>Феномен Сомоджі (Somogyi) – постгіпоглікемічна гіперлікемія внаслідок передозування вечірньої дози інсуліну пролонгованої дії</p>	<p>Між 2.00 і 4.00 годинами ночі розвивається гіпоглікемія внаслідок того, що максимум дії інсуліну співпадає з періодом найбільш низького рівня контрінсулярних гормонів при максимальній чутливості тканин до інсуліну. Розвиток в цей час гіпоглікемії викликає значний компенсаторний викид глюкагону та інших контрінсулярних гормонів з наступною гіперглікемією в ранкові години</p>	<p>Клінічно нічна гіпоглікемія проявляється жахливими сновидіннями, несвідомими діями уві сні, ранковим головним болем і відчуттям розбитості). Реєстрація гіпоглікемії у 3.00 та гіперглікемії вранці</p>	<p>Зменшення вечірньої дози пролонгованого інсуліну або перенесення ін'єкції інсуліну проміжної дії на 22.00 (у випадку введення інсуліну в більш ранній час) з метою зсуву піку дії на ранні ранкові години, коли відбувається фізіологічний викид контрінсулярних гормонів</p>
<p>Феномен «ранкової зорі» – ранкова гіперглікемія</p>	<p>Збільшення потреби в інсуліні у ранкові години, коли процес просинання включає зміну біоритму секреції контрінсулярних гормонів, які підвищують ЦК. У здорової людини у відповідь на це відбувається викид інсуліну, що перешкоджає розвитку гіперглікемії до моменту пробудження, оскільки у неї достатньо в організмі інсуліну для компенсації контрінсулярної дії «гормонів зорі»</p>	<p>Реєстрація нормоглікемії у 3.00 та гіперглікемії вранці</p>	<p>Додаткове введення невеликої дози інсуліну короткої дії (як правило, 2–4 ОД) в ранні ранкові часи (о 5.00–6.00) без наступного прийому їжі</p>

Найчастішим ускладненням інсулінотерапії є гіпоглікемічна реакція (див. розділ, присвячений лікуванню гіпоглікемії).

Треба мати на увазі можливість ремісії ЦД 1 типу, так званого «медового місяця діабетика», який проявляється у зниженні потреби в екзогенному інсуліні $\leq 0,3\text{--}0,4$ ОД/кг після маніфестації ЦД 1 типу

і вчасного початку інсулінотерапії (інколи добова доза може становити 2–4 ОД пролонгованого інсуліну на добу). Тривалість цього періоду може складати від декількох тижнів до декількох років, коли відбувається остаточна автоімунна деструкція бета-клітин, що до цього часу ще функціонували.

Тактика лікаря протягом «медового місяця діабетика»:

- не допускається повне скасування інсулінотерапії навіть за умов нормалізації глікемії;
- терапія інсуліном здійснюється згідно з потребами хворого з регулярним контролем стану вуглеводного обміну (ЦК протягом доби, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 1 раз на 3 місяці) для того, щоб не допустити різкої декомпенсації ЦД після завершення даного періоду.

14.2. Цукровий діабет 2 типу

ЦД 2 типу – це найпоширеніший тип ЦД, що характеризується різними ступенями дисфункції β-клітин та інсулінорезистентності, а також зазвичай асоціюється з надмірною масою тіла або ожирінням. Відповідно, цілеспрямована терапія ЦД 2 типу повинна включати цукрознижувальні препарати з різними механізмами дії.

Класифікація сучасних цукрознижувальних препаратів, що використовуються у лікуванні ЦД 2 типу, залежно від механізмів дії:

- препарати, що підсилюють секрецію інсуліну підшлунковою залозою (секретагоги), – похідні сульфонілсечовини, меглітиніди;
- препарати, що підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну (сенситайзери), – тіазолідиндіони, бігуаніди;
- препарати, що знижують продукцію глюкози печінкою, – бігуаніди, тіазолідиндіони;
- інкретиноміметики (засоби, що модулюють дію гормонів родини інкретинів) – аГПП-1, інгібітори ферменту дипептидилпептидази-4 (іДПП-4);
- препарати, що зменшують всмоктування вуглеводів у кишечнику, – інгібітори α-глюкозидази;
- препарати, що сприяють виведенню надлишку глюкози із сечею, – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2);
- препарати інсуліну.

Характеристика цукрознижуючих препаратів.

А. Бігуаніди

Єдиним препаратом з групи бігуанідів, який дозволений на теперішній час до застосування, є метформін.

Механізм дії метформіну:

- пригнічує в присутності інсуліну продукцію глюкози печінкою шляхом підвищення чутливості гепатоцитів до інсуліну, зниження гліко-неогенезу, підвищення синтезу глікогену та зниження глікогенолізу;
- зменшує інсулінорезистентність на рівні периферичних тканин (жирової та м'язової) та печінки за рахунок потенціювання дії інсуліну, підвищення спорідненості рецепторів до інсуліну, відновлення порушених пострецепторних ланок, збільшення числа рецепторів до інсуліну у клітинах-мішенях;
- підвищує утилізацію глюкози шляхом анаеробного гліколізу;
- уповільнює абсорбцію глюкози у кишечнику;
- покращує показники ліпідного спектру крові (знижує концентрацію ТГ, загального ХС, холестерину ЛПНЩ та дещо підвищує концентрації холестерину ЛПВЩ);
- посилює процеси фібринолізу;
- має анорексигенну дію.

Титрація дози метформіну:

- для мінімізації можливих диспепсичних явищ лікування починають з низької дози (500 мг 1–2 р/добу) з подальшим поступовим її підвищенням;
- якщо лікування добре переноситься, дозу підвищують на 500 мг кожні 1–2 тижні (можна повільніше, якщо очікуються побічні ефекти);
- за появи небажаних симптомів пацієнт може повернутися до попередньої дози та, після зменшення / зникнення цих симптомів, знову спробувати підвищити дозу;
- рекомендована титрація до максимальної переносимої дози;
- для метформіну зі звичайним вивільненням максимальна добова доза становить: у Великій Британії – 2000 мг за два прийоми, у США – 2550/2000 мг (дорослі/підлітки) за два прийоми, в Україні – 3000 мг за три прийоми;
- препарати метформіну пролонгованої дії застосовуються зазвичай один раз на добу переважно під час або після вечері;
- дозу метформіну підбирають залежно від переносимості, а не рівня глікемії;
- препарат рекомендовано приймати під час або після їжі.

Показання до призначення метформіну:

- монотерапія ЦД 2 типу у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень;
- як комбінована терапія ЦД 2 типу з іншими групами цукрознижувальних препаратів;
- предіабет для профілактики розвитку ЦД 2 типу, особливо в осіб з ІМТ ≥ 35 кг/м² та віком < 60 років.

Серед усіх фармакологічних засобів метформін має найбільшу доказову базу ефективності та довготривалої безпеки у попередженні ЦД. Корисною є будь-яка доза метформіну, яка добре переноситься. Лікування метформіном має тривати невизначено довго за відсутності протипоказань.

Основні положення щодо призначення метформіну:

1. Серцева недостатність на сьогодні не є протипоказанням до призначення метформіну.
2. Оскільки метформін екскретується нирками, до початку лікування необхідно визначити ШКФ. Метформін може безпечно застосовуватися у пацієнтів зі ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів зі ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² може бути доцільним призначення метформіну у нижчій (наприклад, половинній) дозі. При зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² лікування метформіном слід припинити.
3. На тлі лікування метформіном контроль ниркової функції проводять раз на рік у пацієнтів з нормальною нирковою функцією, 2–4 рази на рік у хворих з ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² та у пацієнтів похилого віку.
4. Необхідна обережність при призначенні метформіну за наявності у пацієнта патології, при якій є ризик виникнення лактатацидозу, а також в осіб похилого віку. У сучасній практиці випадки лактатацидозу при лікуванні метформіном є рідкісними. Проте, вірогідність розвитку цього ускладнення може підвищуватись при станах, які супроводжуються системною гіпоксемією (сепсис, дегідратація, серцево-легенева патологія та інші). Ризик зростає ще більше за наявності ниркової недостатності. Тому під час епізоду гострого захворювання необхідно призупинити прийом метформіну.
5. Метформін у монотерапії не викликає гіпоглікемії. Ризик цього ускладнення необхідно враховувати у разі одночасного застосування препаратів, здатних призводити до гіпоглікемії (в першу чергу, інсуліну та похідних сульфонілсечовини).
6. Оскільки довготривала терапія метформіном асоціюється з дефіцитом вітаміну В₁₂, на тлі лікування рекомендується періодично визначати рівень цього вітаміну в крові (особливо в пацієнтів з анемією або периферичною нейропатією) та за необхідності використати замісну терапію препаратами вітаміну В₁₂.

Протипоказання до призначення метформіну:

- діабетичний кетоацидоз, коматозні та прекоматозні стани;
- хронічна ниркова недостатність зі ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²;
- вагітність та лактація;
- клінічно виражені прояви гострих та хронічних захворювань, пов'язаних з ризиком виникнення тканинної гіпоксії (гостра серцева та дихальна недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, тяжкі анемії);

- лактатацидоз в анамнезі;
- хронічний алкоголізм;
- порушення функції печінки;
- застосування йодовмісних контрастних препаратів.

Найтиповіші побічні ефекти метформіну:

- гастроінтестинальні розлади (метеоризм, нудота, металевий присмак у роті), часто зустрічаються на початку лікування та проходять самостійно;
- лактатацидоз;
- В₁₂-мегалобластна анемія внаслідок порушення всмоктування вітаміну В₁₂;
- індивідуальна непереносимість.

Препарати метформіну, що зареєстровані в Україні: Глюкофаж, Діаформін, Інсуфор, Метамін, Метафора, Мефарміл, Метфогама, Сіофор, Метформін-Зентіва, Метформін-Тева, Метформін-Астрафарм, Метформін-Санофі.

Препарати метформіну пролонгованої дії: Глюкофаж XR, Діаформін SR, Метамін SR, Метафора SR.

В. Похідні сульфонілсечовини

Механізм дії.

Панкреатична дія: стимуляція синтезу та секреції інсуліну β-клітинами, відновлення кількості та чутливості рецепторів β-клітин до глюкози (за допомогою зв'язування зі специфічними сульфоніламідними рецепторами (SUR) на мембрані β-клітин. Активація зазначених рецепторів призводить до закриття АТФ-залежних K⁺-каналів та відкриття Ca²⁺-каналів, внаслідок чого інсулін вивільняється з внутрішньоклітинних гранул і надходить у кров.

Екстрапанкреатична дія:

- підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну;
- збільшення утилізації глюкози в печінці та м'язах з утворенням у них глікогену;
- гальмування глікогенолізу і глюконеогенезу;
- пригнічення синтезу глюкагону;
- зниження печінкового кліренсу інсуліну та пригнічення інсуліназ;
- вплив на жирову тканину з придушенням ліполізу та тригліцеридної ліпази, посиленням ліпогенезу, посиленням засвоєння та окислення глюкози.

Показання до призначення похідних сульфонілсечовини:

- монотерапія ЦД 2 типу у хворих з нормальною або надмірною масою тіла при неможливості використання метформіну, іНЗКТГ-2 або аГПП-1;

– як комбінована терапія ЦД 2 типу з іншими групами цукрознижувальних препаратів.

NB! Застосування похідних сульфонілсечовини виправдане тільки у хворих на ЦД 2 типу зі збереженою секрецією β -клітин; тривале застосування похідних сульфонілсечовини призводить до виснаження β -клітин, що супроводжується погіршенням компенсації.

Найтиповіші побічні ефекти похідних сульфонілсечовини:

- збільшення ваги;
- гіпоглікемії (частота 0,2 на 1000 хворих на рік);
- алергічні реакції (шкірні висипання, свербіж, набряк Квінке);
- шлунково-кишкові розлади;
- лейкопенія, тромбоцитопенія, гіпохромна анемія;
- гепатотоксичність (холестатична жовтяниця).

Відповідно до сучасних уявлень, до несприятливих наслідків застосування похідних сульфонілсечовини також відносять наступні.

1. Погіршення відповіді на інсулінотерапію в майбутньому. Похідні сульфонілсечовини впливають безпосередньо на β -клітини, що призводить до їх прогресуючої дисфункції та погіршення секреції інсуліну. Попри те, що застосування похідних сульфонілсечовини дає можливість досягти контролю глікемії протягом більш короткого терміну, перебіг ЦД 2 типу у довготривалій перспективі може погіршати. Пацієнти, які в минулому застосовували високі дози похідних сульфонілсечовини протягом тривалого часу, мають у подальшому знижену відповідь на проведення замісної терапії препаратами інсуліну.

2. Підвищення маси тіла. Підвищення маси тіла може призводити до погіршення перебігу ЦД 2 типу, де контроль маси тіла є однією з найважливіших цілей лікування. Проте, цей побічний ефект похідних сульфонілсечовини є менш вираженим при одночасному застосуванні їх із метформіном.

3. Вплив на серцево-судинну систему. Згідно з результатами деяких досліджень, застосування похідних сульфонілсечовини може негативно впливати на серцево-судинну систему та погіршувати прогноз після перенесеного інфаркту міокарда.

Основні препарати похідних сульфонілсечовини.

На сьогодні у лікуванні ЦД 2 типу препараті 1-ї генерації не застосовуються у зв'язку з їх токсичністю.

2-га генерація: гліквідон, гліклазид, гліпізид та глібенкламід. Похідні сульфонілсечовини 2 генерації порівняно з похідними сульфонілсечовини 1 генерації мають кращий профіль безпеки без зниження цукрознижувальних властивостей.

Основні препарати похідних сульфонілсечовини 2-ї генерації представлені в табл. 14.3.

Таблиця 14.3

Характеристика основних препаратів похідних сульфонілсечовини 2-ї генерації

Назва препарату	Форма випуску, доза, кратність прийому, особливості препарату
<i>Глібенкламід (Манініл)</i>	Таблетки 5 мг. Початкова доза від ½ до 1 таблетки на добу (відповідає 2,5–5 мг глібенкламід). При недостатній корекції метаболічного стану дозу слід поступово підвищувати з інтервалами від кількох діб до одного тижня, до необхідної добової терапевтичної дози. Максимальна доза – 3 таблетки препарату (15 мг глібенкламід) на добу, рекомендується усю кількість розподіляти на один ранковий та один вечірній прийоми у співвідношенні 2:1, приймається перед їжею
<i>Гліклазид (Діаглізид)</i>	Таблетки 80 мг. Приймають по 1–2 таблетці 1–2 рази на добу перед їжею. Рекомендована початкова доза – 1 таблетка (80 мг) на добу. Максимальна добова доза – 240–320 мг (3–4 таблетки)
<i>Гліквідон (Глюренорм)</i>	Таблетки 30 мг. Початкова доза – ½ таблетки (15 мг), що приймається під час сніданку; при неефективності доза може бути поступово збільшена; за умови призначення не більше 2 табл. (60 мг/добу) можна приймати одноразово під час сніданку; при вживанні вищих доз найкращий контроль забезпечується дво- або триразовим прийомом добової дози; в такому разі найвищу дозу приймати під час сніданку; приймається засіб на початку прийому їжі; максимальна добова доза – 120 мг. 5 метаболітів препарату виділяється нирками, близько 95 % з жовчю, препарат вибору у хворих на ЦД 2 типу з патологією нирок
<i>Гліклазид з модифікованим вивільненням (Гліклада, Діабетон MR, Гліклазид MR, Діаглізид MR)</i>	Таблетки 30 мг, 60 мг. Добова доза від 30 мг до 120 мг. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку

3-тя генерація: глімепірид, який в даний час залишається єдиним представником 3 генерації цього класу препаратів.

Препарати похідних сульфонілсечовини 3-ої генерації: глімепірид (Амарил, Олтар, Діапірид, Дімарил, Глімепірид-КВ, Глімепірид-Тева).

Особливості препарату:

- впливає на інсулінорезистентність;
- 100 % біодоступність з початком дії через 15–20 хвилин, максимальною концентрацією через 2 години, тривалістю дії протягом 24 годин після прийому;
- має подвійний шлях виведення (58 % через нирки, 42 % через ШКТ).
- До екстрапанкреатичних ефектів глімепіриду відносять:
- антиатерогенний (пригнічення формування атеросклеротичних бляшок, зниження рівнів загального ХС, ХС ЛПДНЩ, підвищення рівня ХС ЛПНЩ);
- антитромботичний (зниження агрегації тромбоцитів за рахунок виборчого інгібування циклооксигенази, що бере участь в утворенні тромбоксану А₂);
- антиоксидантний;
- пригнічення глюконеогенезу у печінці за рахунок підвищення концентрації фруктозо-2,6-бісфосфату (інгібітор глюконеогенезу);

Початкова доза глімепіриду – 1 мг; збільшення дози на 1 мг протягом 1–2 тижнів; максимальна доза – 6 мг на добу.

С. Глініди (меглітиніди)

Глініди (меглітиніди) – короткодійні таблетовані цукрознижувальні засоби, мають специфічну ділянку зв'язування на β -клітині, відмінну від інших секретогогів, що дозволяє економно стимулювати і не виснажувати β -клітину.

Механізм дії. Меглітиніди стимулюють секрецію інсуліну, зв'язуючись зі своїми власними специфічними ділянками на β -клітинах підшлункової залози (SUR1). На відміну від похідних сульфонілсечовини, глініди діють дуже швидко, вивільняючись із зв'язку з рецептором β -клітини через кілька секунд або хвилин. Таке швидке та оборотне зв'язування препарату з рецепторами призводить до відновлення першої фази секреції інсуліну. У порівнянні з похідними сульфонілсечовини меглітиніди також значніше знижують постпрандіальний рівень глікемії, проте практично не впливають на ЦК натще. Рівень інсуліну повертається до вихідного через 3 години після прийому меглітинідів, що імітує фізіологічну секрецію інсуліну на прийом їжі і дозволяє знизити ймовірність гіпоглікемії в проміжках між їжею. Завдяки цим особливостям група отримала свою другу назву – прандіальні регулятори глікемії. Гнучкий режим дозування пов'язаний з основними прийомами

їжі: («прийом їжі – прийом препарату») за 0 (безпосередньо перед їжею) – 30 хв до їжі; при пропуску їжі – пропуск прийому препарату, при додатковому прийомі їжі – додатковий прийом препарату.

Показання до застосування:

- монотерапія ЦД 2 типу у хворих з нормальною або надмірною масою тіла при неможливості використання метформіну, іНЗКТГ-2 або аГПП-1;
- як комбінована терапія ЦД 2 типу з метформіном або інсуліном.

Протипоказання: вагітність та лактація; ЦД 1 типу; печінкова та ниркова недостатність; з обережністю при алкоголізмі. Меглітиніди не застосовуються у комбінації з похідними сульфонілсечовини.

На даний час у світі зареєстровано три препарати з цієї групи, особливості використання яких представлені в табл. 14.4.

Таблиця 14.4

Характеристика глінідів

Назва препарату	Режим дозування
Репаглінід (Новонорм)	Таблетки 1 мг, 2 мг Рекомендована початкова доза 0,5 мг на кожен прийом їжі; підбір дози починають через 1–2 тижні після початку терапії; якщо хворий приймав інший пероральний засіб, то початкова доза – 1 мг. Максимальна однократна доза перед основними прийомами їжі становить 4 мг; максимальна добова доза – 16 мг
Натеглінід (Старлікс) В Україні наразі відсутній	Таблетки 60 мг, 120 мг, 180 мг Рекомендована початкова доза становить 60 мг тричі на день до їди. Через один або два тижні цю дозу за необхідності слід збільшити до 120 мг тричі на день. Максимальна загальна доза – 180 мг 3 рази на добу.
Мітиглінід (Glufast) В Україні наразі відсутній	Таблетки 10 мг Рекомендована початкова доза 5 мг 3 рази на день під час їжі; максимальна доза 20 мг 3 рази на день

D. Тіазолідиндіони (глітазони)

Троглітазон був першим у цьому класі препаратів, але був скасований, оскільки викликав порушення функції печінки.

Розиглітазон – на теперішній час також не дозволений до застосування в багатьох країнах.

Піоглітазон – єдиний препарат групи тіазолідиндіонів, який рекомендований, відповідно до існуючих рекомендацій.

Механізм дії тіазолідиндіонів:

- модулюють функцію β -клітин, надаючи пряму дію через PPAR- γ та непряму, зменшуючи ліпотоксичний та глюкозотоксичний ефекти;
- підвищують чутливість до інсуліну рецепторів у жировій тканині, м'язах та печінці (зменшують інсулінорезистентність);
- підсилюють засвоєння глюкози та утворення глікогену у м'язах;
- зменшують продукцію глюкози печінкою;
- підвищують чутливість β -клітин до глюкози;
- збільшують масу панкреатичних острівців та вміст у них інсуліну;
- проявляють антиатеросклеротичну, антитромботичну та протизапальну дію;
- збільшують продукцію адипонектину адипоцитами та пригнічують експресію адипоцитами резистину та фактору некрозу пухлин- α .

Показання до застосування:

- у вигляді монотерапії у хворих на ЦД 2 типу при неможливості використання метформіну, іНЗКТГ-2 або аГПП-1;
- як комбінована терапія ЦД 2 типу (потрійна терапія в поєднанні з метформіном і похідних сульфонілсечовини).

Протипоказання до застосування тіазолідиндіонів:

- захворювання печінки;
- набряки будь-якого генезу;
- хронічна серцева недостатність будь-якого функціонального класу;
- ІХС з прийомом нітратів;
- декомпенсація ЦД, у тому числі діабетичний кетоацидоз;
- вагітність та лактація;
- ЦД 1 типу, діабетичний кетоацидоз;
- ризик розвитку поліпів товстої кишки.

Побічні ефекти тіазолідиндіонів:

- затримка рідини, розвиток набряків (переважно нижніх кінцівок);
- розвиток серцевої недостатності;
- збільшення ваги;
- схильність до переломів;
- гепатотоксичність;
- гематологічні (зниження гематокриту на 2–4 %, гемоглобіну більше ніж на 10 г/л, вмісту лейкоцитів та тромбоцитів);

- гіперхолестеринемія;
- неопластичні (індукція утворення ліпом, пухлин стінки сечового міхура, судинних пухлин, поліпів та раку колоректальної області, стимуляція росту лейоміом матки).

Препарати піоглітазону: *Глютазон*

Режим застосування. Таблетки 15 мг, 30 мг, 45 мг.

Рекомендована початкова доза піоглітазону становить 15 мг або 30 мг, за необхідності дозу можна підвищити до 30–45 мг 1 р/добу; максимальна добова доза – 45 мг; при комбінованій терапії піоглітазоном з інсуліном доза інсуліну або залишається такою ж, або, при повідомленні пацієнта про гіпоглікемію, знижується. Усю добову дозу приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Е. Інгібітори α -глюкозидази

Інгібітори α -глюкозидази є псевдотетрасахаридами мікробіологічного походження, які конкурентно інгібують кишкові ферменти (α -глюкозидази), що беруть участь у розщепленні ді-, оліго- та полісахаридів.

Механізм дії:

- препарат має значну спорідненість до α -глюкозидази (ферменту посмугової облямівки ворсинок кишківника) і, зв'язуючись з активним центром цього ферменту, тимчасово майже повністю його блокує;
- блокування α -глюкозидази пригнічує і сповільнює кінцевий етап травлення полісахаридів, олігосахаридів і деяких дисахаридів (мальтози, сахарози), ефектом чого є зниження постпрандіальної глікемії та інсулінемії;
- опосередковано знижує синтез тригліцеридів.

Показання до застосування:

- ЦД 2 типу з нормоглікемією натще і постпрандіальною гіперглікемією при неефективності дієти та фізичного навантаження і відсутності показань для використання метформіну, іНЗКТГ-2 або аГПП-1.

Протипоказання до застосування:

- вік хворих до 18 років;
- цироз печінки;
- гострі та хронічні запальні захворювання кишечника, зокрема виразковий коліт, стриктури та виразки кишечника;
- великі грижі черевної стінки;
- патологія шлунково-кишкового тракту з підвищеним газоутворенням;
- гіперчутливість до препарату;
- хронічна ниркова недостатність.

Найтипівіші побічні ефекти інгібіторів α -глюкозидази:

- диспепсія (метеоризм, діарея, нудота);
- підвищення активності печінкових трансаміназ;
- алергічні реакції;
- набряки.

Режими використання інгібіторів α -глюкозидази представлені в таблиці 14.5.

Таблиця 14.5

Препарати групи інгібіторів α -глюкозидази

Препарат	Режим дозування
Акарбоза (Глюкобай) В Україні наразі відсутній	Таблетки 50 мг. Початкова доза 50 мг 3 рази на добу. У разі потреби дозу підвищують до 100 мг 3 рази на добу через 4–8 тижнів від початку лікування (середня доза – 300 мг/добу). Максимальна доза – 200 мг 3 рази на добу. Таблетки приймають цілими безпосередньо перед їжею або розжовують з першою порцією їжі
Воглібоза (Воксид)	Таблетки 0,2 мг, 0,3 мг. Початкова доза 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект недостатній, дозу препарату можна збільшити до 0,3 мг 3 рази на добу безпосередньо перед кожним прийомом їжі.

Г. Цукрознижувальні засоби з інкретиноюю активністю: аГПП-1, іДПП 4

Інкретини – це гормони шлунково-кишкового тракту, що викликають стимуляцію секреції інсуліну після прийому глюкози внутрішньо. Доведено, що інсулінова відповідь на пероральний прийом глюкози значно перевищує таку після її внутрішньовенного введення. Цей ефект пов'язаний із секрецією інкретинів, найбільш потужним з яких є глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1).

ГПП-1 секретується L-клітинами шлунково-кишкового тракту у відповідь на прийом їжі та зв'язується зі своїми рецепторами, подібними до рецепторів глюкагону. У крові ГПП-1 швидко інактивується (період напіврозпаду < 2 хвилин) ферментом дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4), що знаходиться майже у всіх тканинах. Головною мішенню ГПП-1 є панкреатичні острівці, де він глюкозозалежно стимулює продукцію та секрецію інсуліну та соматостатину, а також інгібує секрецію глюкагону.

ГПП-1 перешкоджає деструкції β -клітин та стимулює їх проліферацію, збільшуючи масу β -клітин. Крім сприятливого впливу на функцію острівців Лангерганса, ГПП-1 має і позапанкреатичну дію. До інших органів-мішеней ГПП-1 відносяться:

- шлунок (ГПП-1 гальмує його випорожнення та інгібує секрецію соляної кислоти);
- центральна нервова система (за рахунок експресії ГПП-1 у стовбурі мозку та гіпоталамусі бере участь у регуляції апетиту та споживання їжі, а саме: пригнічує апетит, призводячи до зниження маси тіла);

– серцево-судинна система (ГПП-1 знижує кров'яний тиск, зменшує гіпоксію, покращує функцію міокарда).

аГПП-1 (також відомі як агоністи рецепторів GLP-1, GLP-1DA, міметики інкретину або аналоги GLP-1) – це клас ліків, які використовуються для лікування ЦД 2 типу та ожиріння.

Виділяють препарати на основі:

- аналогів людського ГПП-1 – дулаглутид, ліраглутид;
- ексендинів – ексенатид, ліксисенатид.

Характеристику *аГПП-1* наведено в табл. 14.6.

Таблиця 14.6

Препарати *аГПП-1*

Препарат	Особливості препарату	Дозування
Ексенатид (Баєта лонг). В Україні наразі відсутній	Використовується п/ш 1 раз на день	Сьогодні застосовується лише препарат у формі пролонго-ваного вивільнення. Вводиться в постійній дозі 2 мг 1 раз на тиждень п/ш у стегно, живіт або верхню частину плеча; незалежно від прийому їжі у будь-який час дня
Ліраглутид (Віктоза)	Отриманий шляхом модифікації амінокислотної послідовності та додавання ланцюга пальмітинової кислоти, завдяки чому зв'язується з альбуміном, що захищає його від дії пептидаз та пригнічує ниркову екскрецію. Використовується п/ш 1 раз на день	Вводиться п/ш 1 раз на день, початково 0,6 мг/добу протягом ≥ 1 тиж., далі 1,2 мг/добу; через ≥ 1 тиж. дозу можна підвищити до максимальної 1,8 мг/добу
Ліксисенатид (Ліксумія). В Україні наразі представлений лише в комбінації з інсуліном (Соліква)	Має молекулярну структуру, подібну до ексенатиду, різниця полягає у додаванні 6 залишків лізину до карбоксильного кінця, що підвищує стійкість ліксисенатиду до деградуючої дії ДПП-4. Використовується п/ш 1 раз на день	Початкова доза 10 мкг п/ш 1 раз на день протягом 14 днів, потім – 20 мкг/добу

Продовження табл. 14.6

<p>Семаглутид (Оземпик). В Україні наразі відсутній</p>	<p>Препарат пролонгованої дії, описано сприятливий вплив на серцево-судинний ризик, але також погіршення перебігу ретинопатії (можливо, у зв'язку зі швидшою компенсацією глікемії). Використовується п/ш 1 раз на тиждень</p>	<p>Початкова доза 0,25 мг 1 раз на тиж.; через 4 тиж. дозу слід збільшувати до 0,5 мг 1 раз на тиж. Для подальшого покращення глікемічного контролю після застосування дози 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом принаймні 4 тижнів дозу можна збільшити до 1 мг 1 раз на тиждень. Щотижневі дози понад 1 мг не рекомендовані</p>
<p>Семаглутид пероральний Рібелсус (Rybelsus). В Україні наразі відсутній</p>	<p>Використовується перорально 1 раз на день</p>	<p>Початкова доза (не ефективна для глікемічного контролю) 3 мг раз на день протягом 30 днів. Через 30 днів доза збільшується до 7 мг один раз на день. При дозі 7 мг доза може бути збільшена принаймні через 30 днів до 14 мг один раз на день, якщо потрібне покращення глікемічного контролю</p>
<p>Дулаглутид (Трулісіті). В Україні наразі відсутній</p>	<p>Препарат пролонгованої дії, яку вдалося досягти завдяки модифікації молекули людського ГПП-1 із застосуванням технології рекомбінації ДНК. Досвід застосування препарату пацієнтам із застійною серцевою недостатністю обмежений. Супутнє застосування з базальним інсуліном не досліджувалося. Використовується п/ш 1 раз на тиждень</p>	<p>Вводиться п/ш в стегно або живіт у дозі 0,75 мг або 1,5 мг 1 раз на тиж.</p>

Закінчення табл. 14.6

Ефпегленатид. В Україні наразі відсутній	Агоніст рецептора GLP-1 на основі ексендіну-4; значно знижує ризики серцево-судинних захворювань і прогресування хронічної хвороби нирок при ЦД 2 типу. Використовується п/ш 1 раз на тиждень	Вводиться по 4–6 мг п/ш 1 раз на тиждень
--	---	--

Показання до застосування агоністів рецепторів ГПП-1:

- ЦД 2 типу у дорослих пацієнтів на тлі дієти та фізичних вправ для досягнення глікемічного контролю як монотерапія;
- ЦД 2 типу в якості комбінованої терапії з одним або декількома пероральними цукрознижувальними препаратами (з метформіном, похідними сульфонілсечовини, тіазолідиндіонами), у пацієнтів, які не досягли адекватного глікемічного контролю на попередній терапії;
- ЦД 2 типу в якості комбінованої терапії з інсуліном.

аГПП-1 використовуються не лише як окремі цукрознижуючі засоби, але й представлені у комбінації з інсуліном (табл. 14.7).

Таблиця 14.7

Комбіновані препарати аГПП-1 з інсуліном

Препарат	Складові препарату	Дозування
Ксалтофай	Фіксована комбінація інсуліну деглюдек та аГПП-1 ліраглутиду у розчині для ін'єкцій, який містить 100 Од/мл інсуліну деглюдек і 3,6 мг/мл ліраглутиду в попередньо заповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці об'ємом 3 мл	Вводиться п/ш 1 раз на добу; можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один і той же самий; доза підбирається з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта
Соліква	Фіксована комбінація інсуліну гларгін та ліксисенатиду; розчин для ін'єкцій містить 100 Од/мл гларгіну і 33 мкг/мл ліксисенатиду (або 100 Од/мл гларгіну і 50 мкг/мл ліксисенатиду) в попередньо заповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці об'ємом 3 мл	Початкова доза препарату визначається на підставі попереднього протидіабетичного лікування, при цьому початкова доза ліксисенатиду не повинна перевищувати 10 мкг

Протипоказання до застосування аГПП-1:

- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність (ШКФ менше 30 мл/хв/1,73м²);
- кетоацидоз;
- вагітність та лактація;
- підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів, що входять до складу препарату;
- медулярний рак ЩЗ в анамнезі, у т.ч. сімейному;
- хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу; (відповідно до класифікації NYHA);
- запальні захворювання кишківника;
- діабетичний гастропарез;
- дитячий вік до 18 років.

Ускладнення терапії та побічні реакції внаслідок застосування аГПП-1:

- шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання та діарея);
- гіпоглікемічні реакції (без клінічно значущої різниці в частоті розвитку між агентами), ризик посилюється при одночасному застосуванні з інсуліном або стимуляторами секреції інсуліну, такими як похідні сульфонілсечовини;
- реакції у місці ін'єкції та еритема (частіше спостерігаються при застосуванні ексенатиду один раз на тиждень, ніж при застосуванні ексенатиду двічі на день, і частіше при застосуванні ексенатиду один раз на тиждень порівняно з ліраглутидом один раз на день);
- ексенатид має побічний ефект підвищення міжнародного нормалізованого відношення у пацієнтів, які приймають варфарин;
- для семаглутиду швидке покращення глікемічного контролю може бути пов'язане з тимчасовим погіршенням вже існуючої діабетичної ретинопатії;
- виникнення імунної відповіді з утворенням антитіл до препаратів ГПП-1 (у пацієнтів, які отримували ін'єкційні препарати один раз на тиждень, утворення антитіл спостерігалось рідко, тоді як у більшого відсотку пацієнтів визначалися антитіла до ексенатиду, який вводили двічі на день, і ліксисенатиду, який вводили один раз на день; утворення антитіл до ГПП-1 призводить до зниження глікемічної ефективності препаратів);
- використання дулаглутиду пов'язане з порушеннями серцево-судинної провідності, такими як синусова тахікардія, подовження інтервалу PR та AV-блокада 1-го ступеня (його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із уже наявною аритмією);

- інфекції верхніх дихальних шляхів;
- потенційний ризик розвитку панкреатиту.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (гліптини)

Селективне та оборотне інгібування ферменту ДПП-4 підвищує концентрацію ендогенних гастроінтестинальних пептидів та ГПП-1 з пролонгацією їхньої присутності в плазмі. Таким чином, посилюються фізіологічні ефекти обох інкретинових гормонів, покращується глюкозозалежна секреція інсуліну та знижується підвищена секреція глюкагону.

Відмінності аГПП-1 від іДПП-4 обумовлені тим, що перші створюють фармакологічний рівень ГПП-1 в організмі, тоді як іДПП-4 перешкоджають руйнуванню ендогенного ГПП-1, що зумовлює нижчий рівень ГПП-1 у крові та, відповідно, нижчу ефективність препаратів.

Механізм дії інгібіторів ДПП-4:

- підвищення рівня ГПП-1 (глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону);
- підвищення чутливості β -клітин до дії глюкози та посилення секреції інсуліну;
- зниження продукції глюкози печінкою;
- уповільнення спорожнення шлунка та посилення почуття насичення.

ІДПП-4 не впливають на масу тіла та мають низький ризик гіпоглікемії.

Показання до застосування:

- лікування хворих на ЦД 2 типу в комбінації з метформіном, тіазолідиндіонами та похідними сульфонілсечовини.

Протипоказання:

- печінкова недостатність (крім саксагліптину та лінагліптину);
- кетоацидоз;
- вагітність та лактація, дитячий вік (до 18 років).

Можливе застосування при всіх стадіях хронічної хвороби нирок зі зниженням дози (лінагліптин без зниження дози).

Небажані ефекти:

- найчастіше – нудота; головний біль та головокружіння (частіше – після вілдагліптину); рідше – надмірна сонливість, біль в епігастрії, закрепи (при комбінованій терапії з похідними сульфонілсечовини) або діарея (при комбінованій терапії сітагліптином та метформіном);
- можливий підвищений ризик серцевої недостатності (саксагліптин);
- підвищений ризик гіпоглікемії при комбінованому лікуванні з похідними сульфонілсечовини або інсуліном (при додатковому призначенні іДПП-4 необхідно зниження дози цих лікарських засобів);

- рідко – анафілактичні реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк);
- можлива сильна артралгія, поява якої вимагає відміни іДПП-4;
- потенційний ризик панкреатиту.

Препарати групи іДПП-4 представлені у табл.14.8.

Таблиця 14.8

Препарати – іДПП-4

Препарат	Дозування
Сітагліптин (Янувія)	100 мг 1 на добу
Вілдагліптин (Галвус)	50 мг 2 рази на добу
Лінагліптин (Тражента). В Україні наразі відсутній	5 мг 1 раз на добу
Саксагліптин (Онгліза)	5 мг 1 раз на добу
Алогліптин (Несина). В Україні наразі відсутній	25 мг 1 раз на добу

NB! Застосовуються незалежно від часу доби та прийому їжі.

G. Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Встановлено, що ниркова реабсорбція глюкози контролюється двома симпортерами, які котранспортують натрій та глюкозу. Натрій-залежний котранспортер глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) розташований у перших двох звивистих сегментах проксимального каналця і у фізіологічних умовах реабсорбує близько 90 % відфільтрованої глюкози, тоді як решта 10 % реабсорбуються НЗКТГ 1 типу у сусідньому прямому сегменті.

При ЦД 2 типу максимальна здатність до реабсорбції підвищується, що запобігає глюкозурії та втраті енергії, проте призводить до гіперглікемії.

Ефекти іНЗКТГ-2:

- зниження маси тіла (швидка втрата 1–3 кг у перші тижні лікування, ймовірно, внаслідок осмотичного діурезу, з подальшим поступовим зниженням протягом 20 тижнів, що обумовлено зменшенням жирової маси, та досягненням у результаті фази плато);
- стабільне зниження систолічного та діастолічного АТ (розглядаються кілька механізмів цього ефекту: скорочення об'єму плазми при осмотичному діурезі; втрата ваги; поліпшення еластичності судин за рахунок зниження маси тіла, зменшення пов'язаного з гіперглікемією окисного стресу та/або захисту ендотеліального глікокаліксу від

- навантаження натрієм; зниження активності симпатичної нервової системи; нижчі концентрації сечової кислоти у сироватці крові);
- потенціювання натрійурезу, внаслідок чого змінюється баланс Na та об'єм плазми, покращується функція ендотелію, зменшується жорсткість судин, знижується навантаження на серцевий м'яз;
- зниження рівня альбумінурії на 30–40 %, ймовірно, завдяки зменшенню внутрішньогломерулярного тиску;
- помірна корекція показників ліпідів у плазмі крові (зниження концентрації ТГ та підвищення рівнів ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ);
- вплив на фактори, що відіграють роль у розвитку та перебігу неалкогольного стеатогепатозу та метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, нівелюючи їх негативний вплив (наприклад, накопичення вісцерального жиру).

На сьогодні для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу схвалено 4 пероральних селективних іНЗКТГ-2 (табл. 14.9).

Таблиця 14.9

Препарати групи іНЗКТГ-2

Препарат	Дозування
Канагліфлозин (Інвокана). В Україні наразі відсутній	Рекомендована початкова доза 100 мг/добу, якщо препарат добре переноситься, доза за необхідності підвищується до 300 мг 1 раз / добу; прийом бажано здійснювати до сніданку
Дапагліфлозин (Форксіга)	Рекомендована доза 10 мг на добу
Емпагліфлозин (Джардінс)	Рекомендована початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при ЦД; у пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг 1 раз на добу і потребують більш суворого глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг 1 раз на добу, максимальна добова доза – 25 мг
Ертугліфлозин (Стеглатро). В Україні наразі відсутній	Рекомендована початкова доза 5 мг на добу, максимальна – 15 мг на добу

Показання до застосування іНЗКТГ-2:

– ЦД 2 типу на додаток до дієти та фізичних вправ для поліпшення глікемічного контролю у якості монотерапії або комбінованої терапії з метформіном, ПСС, тiazолідиндіонами, інгібіторами ДПП-4, агоністами ГПП-1, препаратами інсуліну (в т. ч. у комбінації з одним або двома цукрознижувальними препаратами) для досягнення адекватного глікемічного контролю.

Протипоказання до застосування іНЗКТГ-2:

– зниження ШКФ (< 25 мл/хв для дапагліфлозину; < 20 мл/хв для емпагліфлозину);
– кетоацидоз;
– вагітність та лактація, дитячий вік (до 18 років);
– прийом петльових діуретиків або зниження об'єму циркулюючої крові внаслідок будь-яких захворювань.

Побічні реакції: ризик розвитку уrogenітальної інфекції; ризик гіповолемії.

Н. Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу

Показання до інсулінотерапії при ЦД 2 типу:

– вперше виявлений ЦД 2 типу при рівні глікозильованого гемоглобіну > 9 % та наявності вираженої клінічної декомпенсації (можливе тимчасове призначення інсулінотерапії);
– кетоацидоз (можливе тимчасове призначення інсулінотерапії);
– при необхідності оперативного втручання, гострих інтеркурентних та загостреннях хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну (можливе тимчасове переведення на інсулінотерапію);
– за відсутності досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю на фоні лікування оптимальними дозами інших цукрознижувальних препаратів або їх комбінацій;
– за наявності протипоказань до призначення або непереносимості інших цукрознижувальних препаратів.

Інсулінотерапія може проводитись як інсулінами, описаними в розділі, присвяченому лікуванню ЦД 1 типу, так і комбінованими препаратами інсулінів (табл. 14.10).

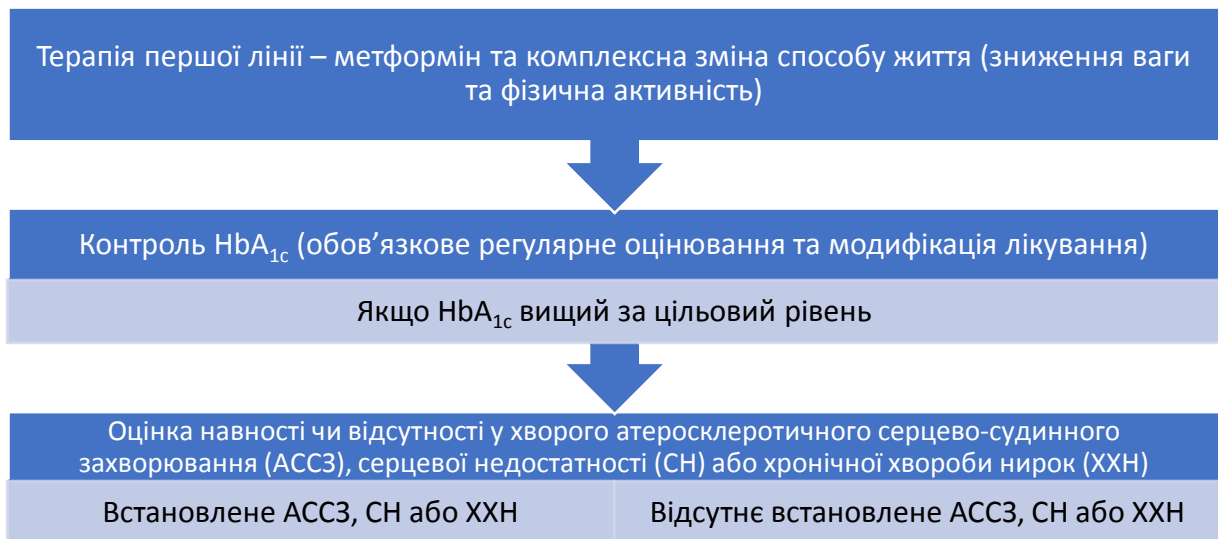
Крім того, при необхідності призначення інсулінотерапії хворому на ЦД 2 типу широко використовуються комбінації інсулінів тривалої дії та аГПП-1, описані вище.

Таблиця 14.10

Препарати попередньо змішаних інсулінів

Назва препарату інсуліну	Компоненти
Humulin 70/30, Novolin 70/30 Хумулін 70/30, Новолін 70/30	1 мл містить 30 МО розчину інсуліну людського і 70МО суспензії ізофан інсуліну людського, виготовлених за допомогою ДНК-рекомбінантної технології
Farmasulin Н 30/70, Pharmasulin Н 30/70, Фармасулін 70/30	комбінація інсуліну короткої (30 %) та середньої тривалості дії (70 %), являє собою препарат людського інсуліну, одержаного за технологією рекомбінантної ДНК
Mixtard 30 НМ / Мікстард 30 НМ	1 мл суспензії містить інсуліну людського біосинтетичного (30 % інсуліну розчинного, 70 % ізофан-інсуліну) – 100 МО
Gensulin® M30 / Генсулін® M30	1 мл суспензії містить: рекомбінантного ізофан-інсуліну людини 100 ОД (суміш 30 % розчиненого інсуліну короткої дії та 70 % ізофан-інсуліну)
Humalog® Mix 75/25 або 50/50 Хумалог® Мікс 75/25 або 50/50	1 мл суспензії містить 100 ОД інсуліну лізпро (25 % або 50 % інсуліну лізпро і 75 % або 50 % суспензії інсуліну лізпро протаміну)
Novolog® Mix 70/30 або NovoMix® 30; Новолог® Мікс 70/30 або НовоМікс® 30	1 мл суспензії для ін'єкцій містить 100 ОД/мл 30 % розчинного інсуліну аспарт, виробленого біотехнологічним методом, і 70 % кристалів протамін-інсуліну аспарт
Insuman® Comb 25; Інсуман® Комб 25	1 мл суспензії містить інсуліну людини короткої дії – 100 МО (25 % інсуліну в розчині, 75 % кристалічного протамін-інсуліну)
Humodar® C25; Хумодар® К25	1 мл нейтральної ін'єкційної суспензії містить 100 МО інсуліну людини-рекомбінантного (25 % інсуліну в розчині, 75 % кристалічного протамін-інсуліну)
Ryzodeg® 70/30 (degludec/aspart) Райзодег® 70/30 (деглюдек/ аспарт)	1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну, який містить 70 % інсуліну деглюдек та 30 % інсуліну аспарт

Сучасний алгоритм ведення хворих на ЦД 2 типу представлений на рис. 14.3–14.8.



*АССЗ – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
 ХХН – хронічна хвороба нирок

Рис. 14.3. Алгоритм дій лікаря при встановленні діагнозу ЦД 2 типу



Рис. 14.4. Тактика лікаря в разі встановленого АССЗ, СН або ХХН



Рис. 14.5. Тактика лікаря, якщо відсутнє встановлене ACC3 або ХХН

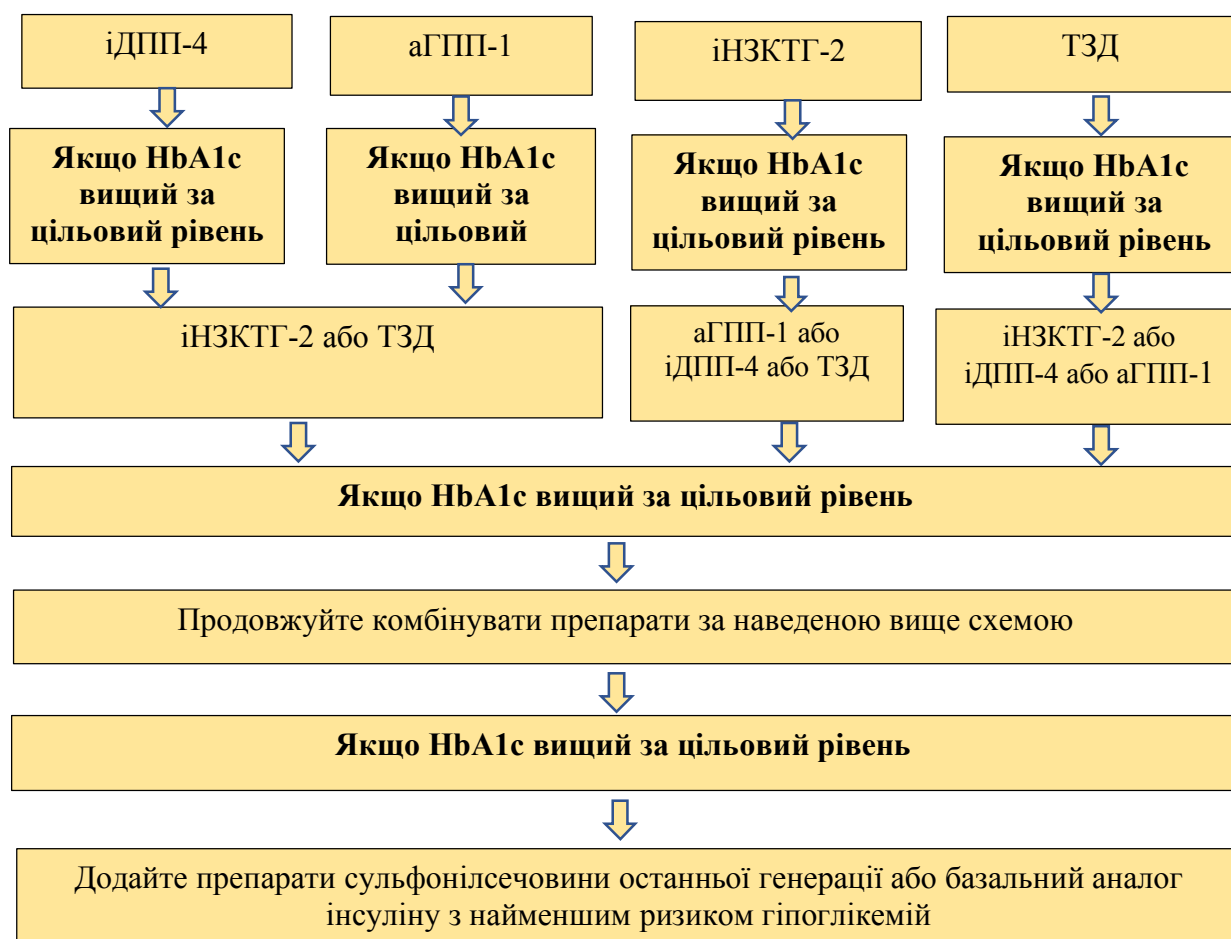


Рис. 14.6. Тактика лікаря, якщо у пацієнта відсутнє встановлене ACC3 або ХХН та головним пріоритетом є мінімізація гіпоглікемічних станів

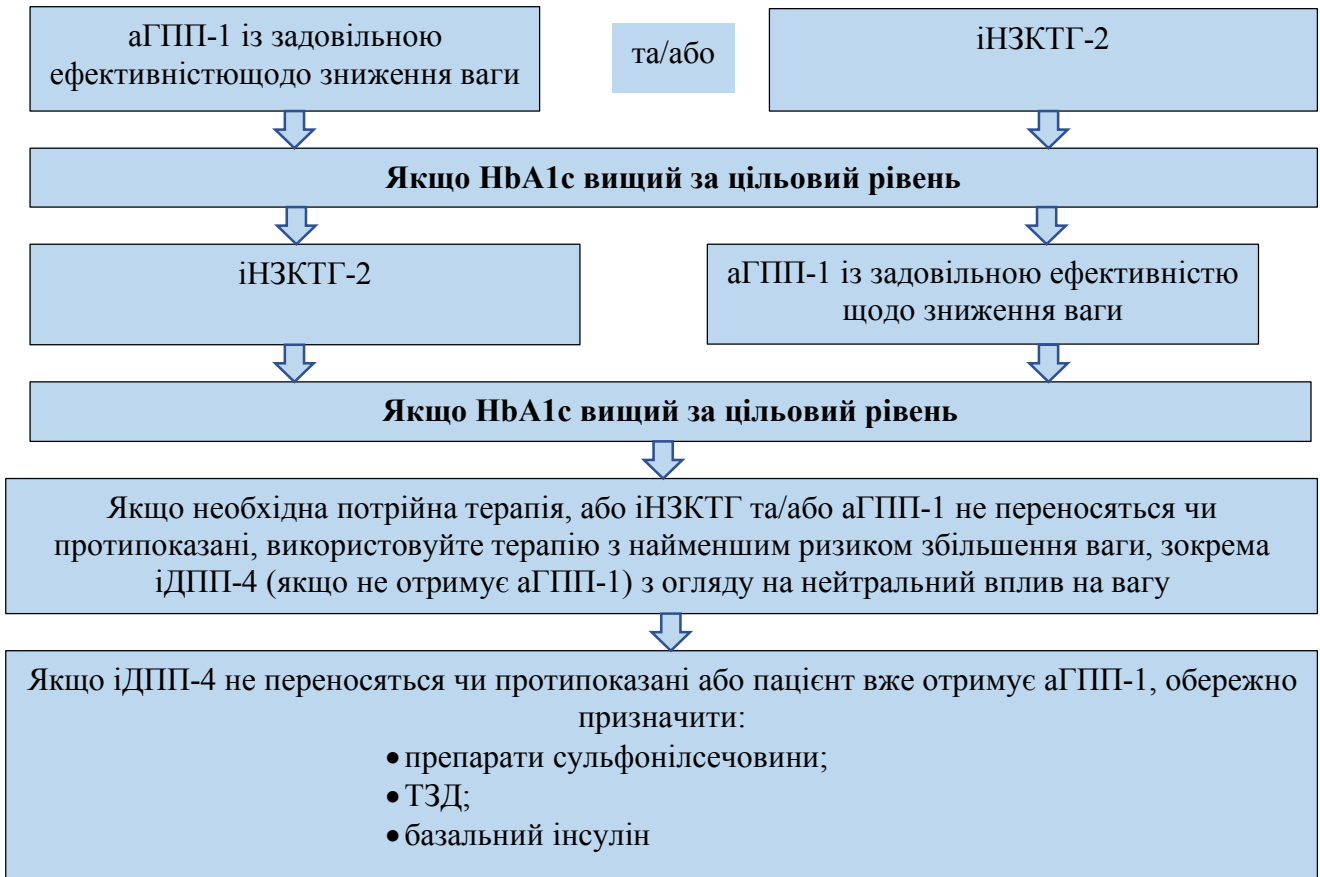


Рис. 14.7. Тактика лікаря, якщо у пацієнта відсутнє встановлене АССЗ або ХХН та головним пріоритетом є мінімізація збільшення ваги або сприяння її зниженню

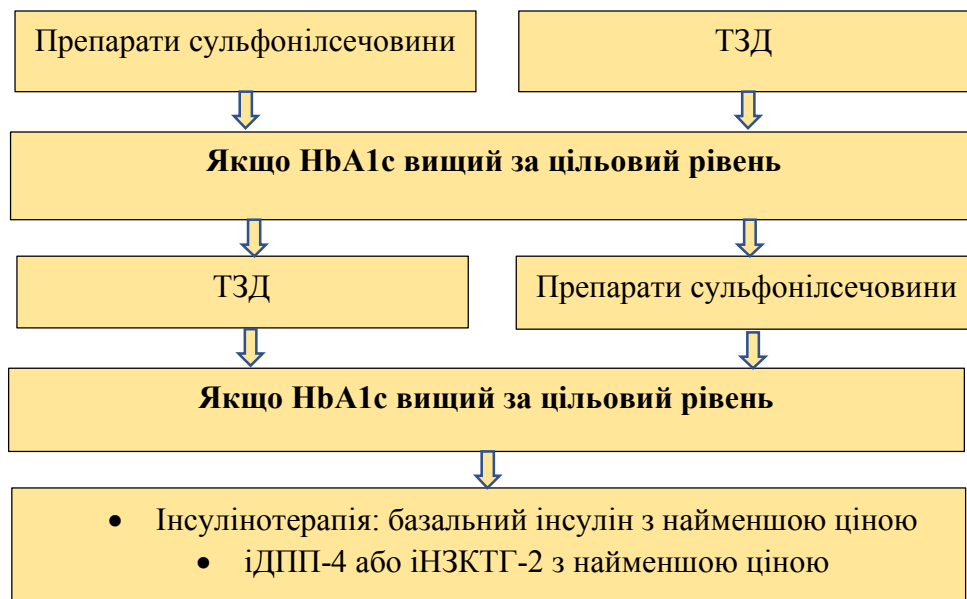


Рис. 14.8. Тактика лікаря, якщо у пацієнта відсутнє встановлене АССЗ або ХХН та головним питанням є ціна ліків

Таким чином, відповідно до існуючих рекомендацій:

- метформін має бути препаратом першого вибору на початку фармакотерапії діабету 2 типу, якщо він не протипоказаний або не переноситься погано;
- вибір подальших препаратів повинен бути індивідуальним і враховувати їх вплив на серцево-судинну систему, їх дію на нирки, ефективність, побічні ефекти, вплив на масу тіла, ризик гіпоглікемії, ціну та уподобання пацієнтів;
- якщо монотерапія в максимальних рекомендованих або переносимих дозах стає недостатньою для досягнення або підтримки цільового рівня HbA_{1c}, слід додати другий пероральний препарат, або аГПП-1, або базальний інсулін; це рішення не можна відкладати більш ніж на 3–6 місяців;
- в обґрунтованих випадках, таких як документально підтверджене атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, систолічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок або співіснування кількох серцево-судинних факторів ризику, слід розглянути рішення про початок комбінованої терапії при щойно діагностованому ЦД; у таких випадках препарати, що знижують ризик прогресування цих станів (гліфлозини або аГПП-1) слід застосовувати на додаток до метформіну; комбіновану терапію при щойно діагностованому ЦД 2 типу слід розглянути також у разі високої гіперглікемії;
- при інтенсифікації лікування хворих на атеросклеротичні захворювання серцево-судинної системи, систолічну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок або численні серцево-судинні фактори ризику, препарати з доведеною сприятливою дією на ризик прогресування цих станів, а також на рівень загальної та серцево-судинної смертності, слід використовувати в першу чергу; на додаток до метформіну ці ефекти було доведено для деяких іНЗКТГ-2 і деяких препаратів, класифікованих як аГПП-1 (зокрема, дапагліфлозину, ефпегленатиду, семаглутиду);
- пацієнтам із хронічною хворобою нирок і систолічною серцевою недостатністю слід віддавати перевагу іНЗКТГ-2, а якщо вони протипоказані, обґрунтовано застосування аГПП-1;
- для пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням слід розглянути обидві групи препаратів, а також у разі наявності множинного ризику факторів, спочатку розглянути аГПП-1; у вищезазначених випадках раннє поєднання терапії з використанням метформіну та іНЗКТГ-2 та/або аГПП-1 доцільно розглядати для кожного пацієнта незалежно від досягнення терапевтичної мети;
- прогресуючий перебіг ЦД 2 типу означає, що показана інсулінотерапія за індивідуально підібраними режимами;
- усі терапевтичні рішення щодо лікування ЦД 2 типу слід приймати лише за згодою пацієнта та з урахуванням його комплаєнтності до лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Al-Sharefi A., Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Sep;35(3):526–540. doi: 10.3803/EnM.2020.760.
2. American Diabetes Association; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes Care* 1 January 2019; 42 (Supplement_1): S61–S70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>.
3. Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J., Fuleihan G.E., Marcocci C., Minisola S., Perrier N., Sitges-Serra A., Thakker R.V., Guyatt G., Mannstadt M., Potts J.T., Clarke B.L., Brandi M.L. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2293–2314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
4. Channa N. Jayasena, Richard A. Anderson, Sofia Llahana, Julian H. Barth, Finlay MacKenzie, Scott Wilkes, Neil Smith, Prasanna Sooriakumaran, Sukhbinder Minhas Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2022 Volume 96, Issue 2: 200–219/ <https://doi.org/10.1111/cen.14633>.
5. Dineen R., Thompson C.J., Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019 Jun 13;10:2042018819848218. doi: 10.1177/2042018819848218.
6. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S5–S9. doi:10.2337/dc23-Srev.
7. Fleseriu M., Auchus R., Bancos I., Ben-Shlomo A., Bertherat J., Biermasz N. R., Boguszewski C. L., Bronstein M. D., Buchfelder M., Carmichael J. D., Casanueva F. F., Castinetti F., Chanson P., Findling J., Gadelha M., Geer E. B., Giustina A., Grossman A., Gurnell M., Ho K., Ioachimescu A. G., Kaiser U. B., Karavitaki N., Katznelson L., Kelly D. F., Lacroix A., McCormack A., Melmed S., Molitch M., Mortini P., Newell-Price J., Nieman L., Pereira A. M., Petersenn S. Pivonello R., Raff H., Reincke M., Salvatori R., Scaroni C., Shimon I., Stratakis C. A., Swearingen B., Tabarin A., Takahashi Y., Theodoropoulou M., Tsagarakis S., Valassi E., Varlamov E. V., Vila G., Wass J., Webb S. M., Zatelli M. C., Biller B. M. K. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847–875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

8. Hearts D. Діагностика та ведення цукрового діабету 2 типу. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2023. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/handle/10665/366082>.
9. Kahaly G. J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S. H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167–186. doi:10.1159/000490384
10. Khan A. A., Bilezikian J. P., Brandi M. L., Clarke B. L., Gittoes N. J., Pasiaka J. L., Rejnmark L., Shoback D. M., Potts J. T., Guyatt G. H., Mannstadt M. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691.
11. Lonser R. R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017 Feb;126(2):404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
12. McDermott M. T. Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 2020 Jul 7;173(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202007070. PMID: 32628881.
13. Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., Kleinberg D. L., Montori V. M., Schlechte J. A., Wass J. A. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
14. National Guideline Centre (UK). Management of thyrotoxicosis: anti thyroid drugs: Thyroid disease: assessment and management: Evidence review J. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Nov. PMID: 35129917.
15. Pasquali R., Casanueva F., Haluzik M. et al. (2019) European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur. J. Endocrinol.*, 182(Iss. 1) (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>). Режим доступу: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-169614-menedzhment-patsiyentiv-z-ozhirinnyam-rekomendatsiyi-2020.
16. Rask Larsen J., Dima L., Correll C. U., Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Apr;11(4):397-410. doi: 10.1080/17512433.2018.1429910.
17. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep;34(5):101398. doi: 10.1016/j.beem.2020.101398.
18. Seema Sharma, Karam Singh. (2019). Diabetes insipidus: Overview. *Asian Pacific Journal of Nursing and Health Sciences*, 2(1), 13–18. <https://doi.org/10.46811/apjnh/2.1.5>.
19. Simpson H., Tomlinson J., Wass J., Dean J., Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond).* 2020 Jul;20(4):371–378. doi: 10.7861/clinmed.2019-0324.

20. Tritos N. A., Miller K. K. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA. 2023 Apr 25;329(16):1386–1398. doi: 10.1001/jama.2023.5444.
21. Vilar L., Abucham J., Albuquerque J. L., Araujo L. A., Azevedo M. F., Boguszewski C. L., Casulari L. A., Cunha Neto MBC, Czepielewski M. A., Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecceli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018 Mar-Apr;62(2):236-263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
22. Гончарова О. А. Медикаментозне лікування первинного гіперпаратиреозу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(7):404-408. doi: 10.22141/2224-0721.18.7.2022.1215
23. Ендокринологія : національний підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин, А. М. Урбанович [та ін.]. – 5-те вид., оновл. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2020. – 536 с.
24. Інтенсивна терапія в ендокринології (невідкладні стани) : навч.-метод. посіб. / [М. В. Власенко та ін.]; за ред. проф. Власенко М. В. – Київ : Медкнига, 2021. – 143 с.
25. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» 2023 р. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/03/2023-kg-ozhyrinnya.pdf>.
26. Ожиріння в дорослих: Стандарти медичної допомоги. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 427 від 03.03.2023 р. URL: <https://www.dec.gov.ua/news/zatverdzheno-klinichnu-nastanovu-ta-standarty-nadannya-medychnoyi-dopomogy-ozhyrinnya-u-doroslyh/>.
27. Тронько М. Д., Антипкін Ю. Г., Камінський В. В., Татарчук Т. Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016) // Медичні аспекти здоров'я жінки № 1 (106). 2017. С. 32–42. URL: https://repo.dma.dp.ua/1914/1/MAZG171_106.pdf
28. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Нецукровий діабет». Київ, 2021. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33076>
29. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих», (28.01.2023). URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/czukrovyy-diabet-1-typu-u-doroslyh/>
30. Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2022. 347 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023_nastanova_czd_dorosli.pdf.

ДЛЯ НОТАТОК

Електронне довідкове видання комбінованого використання
Можна використовувати в локальному та мережному режимі

Тихонова Тетяна Михайлівна
Барабаш Надія Євгенівна

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Довідник у 4 томах

Том 1

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Коректор *Л. Є. Стешенко*
Комп'ютерне верстання *Н. О. Ваніна*
Макет обкладинки *Н. Є. Пруднік*

Підписано до розміщення 04.03.2024. Гарнітура Times New Roman.
Ум. друк. арк. 9,92. Обсяг 2,49 Мб. Зам. № 26/24.

Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.2009

Видавництво ХНУ імені В. Н. Каразіна