

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність,

гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Р. п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393-403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

Стратегії запобігання кардіометаболічним ускладненням при предіабеті і цукровому діабеті 2 типу

19-20 лютого 2021 року у Львові, за участю кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького та ГО «Асоціація фахівців серцево-судинної патології України», відбулася міжнародна медична конференція «Від діагностики до клінічних стратегій». Ключовою темою заходу було значення інструментальних методів обстеження для діагностики та формування стратегії ведення пацієнтів. У робочу програму увійшли, крім виступів, інтерактивний розгляд клінічних випадків, вебінари з іноземними спікерами, секція «Питання-Відповіді».

Пропонуємо увазі читачів доповідь завідувача кафедри ендокринології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Аліни Мечиславівни Урбанович, яка розповіла про сучасні стратегії профілактики кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів із предіабетом і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Ключові слова: предіабет, цукровий діабет, діабетична полінейропатія, кардіометаболічні ускладнення, ожиріння, метформін, тіоктова кислота

На початку свого виступу Аліна Мечиславівна нагадала про надзвичайну поширеність ЦД у світовій популяції та стрімке зростання кількості захворілих. На сьогодні у світі налічують 463 млн хворих на ЦД. В Україні, за офіційними даними, діабет діагностовано приблизно в мільйона осіб, але, згідно з розрахунками експертів Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), кількість хворих на ЦД у нашій країні сягнула майже 2,5 млн і ще 1,5 млн осіб станом на минулий рік мають предіабет. Імовірність розвитку в таких осіб явного діабету впродовж 10 років становить понад 50%. У країнах із високим рівнем доходу, зокрема в США, особливу увагу приділяють профілактичним заходам, покликаним запобігти захворюванню на діабет. Для цього розроблено і впроваджено в медицину безліч спеціальних національних програм, які передусім спрямовані на популяризацію здорового способу життя і раннє виявлення груп ризику.

До основних факторів ризику належать:

- Наявність ЦД в сімейному анамнезі.
- Надмірна вага або ожиріння.
- Серцево-судинні захворювання.
- Малорухливий спосіб життя.
- Порушення толерантності до глюкози (ПТГ), порушення глікемії натще (ПГН) і/або метаболічний синдром (МС).
- Артеріальна гіпертензія.
- Підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) або обох показників.
- Гестаційний діабет в анамнезі.
- Народження дитини вагою >4 кг.
- Синдром полікістозних яєчників.
- Прийом антипсихотичних препаратів для лікування шизофренії і/або тяжкі біполярні захворювання.
- Вік >40 років.
- Перебування в стані хронічного стресу.

Наявність цих чинників свідчить про необхідність більш детального обстеження таких осіб сімейним лікарем під час рутинного огляду. Виділяють також фактори, на які можна вплинути чи модифікувати їх повністю або частково.

Повністю:

- Надмірна вага / ожиріння.
- Абдомінальне ожиріння.
- Низька фізична активність.
- Куріння.
- Нераціональне харчування.

Частково:

- Порушення сну.
- Стрес і депресія.
- Мікробіота.
- Стійкі органічні забруднювачі (розчинники, пестициди тощо).

У більшості європейських країн розроблені тести для визначення ризику розвитку ЦД; в Україні рекомендують тест «Findrisk» (Фінляндія) для визначення ризику розвитку ЦД 2 типу. Тест доволі легкий, питання в ньому чітко сформульовані та зрозумілі, так що пацієнт може самостійно на них відповісти. Допомога лікаря може знадобитися лише для визначення індексу маси тіла (ІМТ). За результатами тесту вираховують суму балів, за якою оцінюють ризик розвитку ЦД. Якщо сума балів перевищує 12, ризик дуже високий і пацієнт має перебувати на обліку в сімейного лікаря.

В усіх осіб із групи ризику лікарі мають проводити скринінг предіабету та діабету і досліджувати:

- рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН) після не менше ніж 8-годинного голодування;
- толерантність до глюкози за допомогою глюкозотолерантного тесту (ГТТ), що полягає у визначенні рівня ГПН та глюкози в крові через 2 год після прийому розчину 75-100 г глюкози;
- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — демонструє середній рівень глюкози в крові за останні 2,5-3 місяці.

Якщо результати ГТТ задовільні, обстеження повторюють не пізніше ніж через 3 роки, оскільки

це основний тест для виявлення предіабету. Але за наявності вже встановленого діагнозу предіабету пацієнт має перебувати під наглядом сімейного лікаря і щороку проходити обстеження. Головні критерії встановлення діагнозу предіабету та діабету наведені в таблиці.

Усі профілактичні заходи зазвичай здійснює сімейний лікар, адже він знає сімейний анамнез, харчові звички і спосіб життя своїх пацієнтів, а також має інформацію про стан їхнього здоров'я. Лікар веде активний діагностичний пошук ЦД 2 типу серед пацієнтів із факторами ризику цього захворювання. Саме тому на сімейного лікаря покладено виявлення осіб із предіабетом і формування групи ризику.

На жаль, ще за 10 років до формування явного ЦД у пацієнтів із предіабетом розвиваються серйозні макроваскулярні, а згодом — і мікрроваскулярні ускладнення. На момент діагностики ЦД у більш як 50% (а згідно з епідеміологічними дослідженнями, проведеними в Україні, понад 70%) пацієнтів наявні серйозні ускладнення діабету. Дуже часто лікарі запитують: лікувати чи не лікувати предіабет? Є чимала доказова база, сформована за результатами рандомізованих клінічних досліджень, щодо користі активної зміни способу життя для лікування предіабету. І лише в певних випадках рекомендовано застосовувати медикаментозну терапію.

У документі IDF чітко прописані рекомендації, які стосуються харчування і фізичної активності пацієнтів із предіабетом.

Рекомендації IDF щодо харчування

- Віддати перевагу воді, каві та чаю перед пакетованими фруктовими соками, солодкими газованими напоями.



А.М. Урбанович

- Уживати не менше трьох порцій овочів, у тому числі зелених листових, щодня.

- Уживати не менше трьох порцій фруктів і ягід щодня, за винятком плодів із дуже високим глікемічним індексом.

- Для перекусів рекомендують горіхи, один свіжий фрукт або натуральний йогурт без цукру.

- Скоротити вживання алкоголю.

- Віддати перевагу:

- пісному білому мясу, птиці та морській рибі;
- арахісовому маслу перед шоколадною пастою і джемом;
- цілнотзерновому хлібу і неочищеному рису перед макаронними виробами, білим хлібом;
- ненасиченим жирам (оливковій, каноловій, кукурудзяній, соняшникової олії) перед вершковим маслом, тваринними жирами, кокосовою та пальмовою олією.

Рекомендації IDF щодо фізичної активності

- Дітям і підліткам віком від 5 до 17 років рекомендовані щоденні тренування середньої та високої інтенсивності принаймні впродовж 60 хвилин.

- Дорослим віком від 18 до 64 років рекомендовано не менше 150 хв на тиждень аеробної ходи середньої інтенсивності (наприклад, біг підтюпцем), швидка хода, робота на присадібній ділянці або 75 хв на тиждень аеробного навантаження високої інтенсивності.

- Особам похилого віку рекомендовані аналогічні згаданим вище обсяги фізичного навантаження, а також помірні вправи на рівновагу та для укріплення м'язів з урахуванням можливостей.

Щодо застосування медикаментозної терапії, то згідно з результатами численних досліджень і рекомендаціями таких авторитетних організацій, як Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD), ADA, Американська асоціація клінічних ендокринологів (AACE), препаратом першого ряду в лікуванні як предіабету, так і діабету є метформін.

Ці зміни в рекомендаціях були внесені одразу після опублікування результатів дослідження DPP (Програма профілактики діабету — Diabetes Prevention Program), в якому порівнювали ефективність профілактики розвитку ЦД 2 типу за допомогою модифікації способу життя або призначення

Продовження на стор. 28.

Таблиця. Критерії діагностики порушень вуглеводного обміну (за стандартами ADA 2021, Американської діабетологічної асоціації — American Diabetes Association, ADA)			
Параметри	Норма	Предіабет	ЦД 2 типу
ГПН, ммоль/л	<5,6	≥5,6 але <6,9	≥7,0
Пероральний ГТТ, ммоль/л	<7,8	≥7,8 але <11,0	≥11,1
HbA _{1c} , %	<5,7	≥5,7 але <6,4	≥6,5

Стратегії запобігання кардіометаболічним ускладненням при предіабеті і цукровому діабеті 2 типу

Продовження. Початок на стор. 27.

метформіну (Глюкофаж®) в осіб із предіабетом (ПТГ і ПГН) (DPP 2002).

Спостереження, до якого було залучено понад 3 тис пацієнтів, тривало в середньому 3 роки. Учасників було рандомізовано на 3 групи: 1-ша група отримувала плацебо і стандартні рекомендації щодо способу життя; 2-га — Глюкофаж® (оригінальний препарат метформіну) в дозі 850 мг 2 рази на добу і стандартні рекомендації щодо способу життя; 3-тя — консультації стосовно інтенсивної зміни способу життя (у програму входили 150 хв на тиждень помірного фізичного навантаження і поради персональних тренерів, із запланованою втратою ваги 7%).

Після аналізу зібраної впродовж 3 років інформації дослідники отримали такі результати:

- В учасників 1-ї групи маса тіла за 4 роки знизилася в середньому на 0,1 кг. Частота розвитку ЦД становила 11 випадків на 100 пацієнто-років.
- Учасники 2-ї групи, які приймали метформін у дозі 850 мг 2 рази на добу та самостійно модифікували свій спосіб життя, схудли на 2 кг, розвиток діабету в них становив 7,8 випадку на 100 пацієнто-років.
- Учасники 3-ї групи схудли на 5,6 кг, і розвиток діабету на момент завершення дослідження становив у них 4,8 випадку на 100 пацієнто-років.

Застосування метформіну виявилося ефективним (як і зміна способу життя) у більш молодих пацієнтів віком від 25 до 44 років і в учасників із вираженим ожирінням (ІМТ 35 кг/м²). У цих двох когортах ефективність метформіну не поступалася зміні способу життя і ризик розвитку ЦД 2 типу знижувався на 44 і 53% відповідно.

Згідно з даними DPP, метформін виявився менш ефективним у запобіганні розвитку ЦД, ніж інтенсивна зміна способу життя. Позитивних результатів пацієнти досягали переважно завдяки зниженню маси тіла на 7%, жорсткій низькокалорійній дієті з обмеженням жирів і помірним фізичним навантаженням упродовж 150 хв на тиждень. Прихильність пацієнтів до заходів з інтенсивними змінами способу життя була низькою, саме тому ефективнішим виявився прийом метформіну. Хоча змінювати спосіб життя все одно необхідно.

Після завершення дослідження за учасниками проводилося спостереження впродовж 10 років. Було зазначено, що в групі метформіну (2-га група) зниження маси тіла утримувалось і частота розвитку ЦД 2 типу в наступні роки була меншою проти двох інших груп: у 1-й групі — 5,9 випадку на 100 пацієнто-років (5,1-6,8), у 2-й — 4,9 (4,2-5,7), у 3-й — 5,6 (4,8-6,5), і водночас у них покращувалась функція β-клітин і чутливість тканин до інсуліну, що асоціювалося

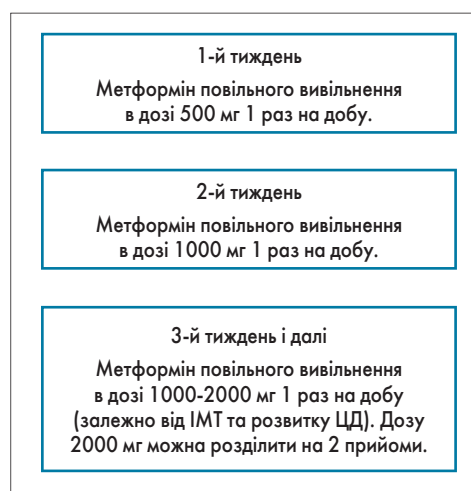
з нормалізацією показників толерантності до глюкози ($p=0,0001$) впродовж наступного прийому препарату.

Було доведено безпечність і ефективність препарату Глюкофаж® в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких зміна способу життя не забезпечувала достатнього антигіперглікемічного ефекту при предіабеті. Автори також дійшли висновку, що застосування метформіну на стадії предіабету сприяє зниженню кардіоваскулярного ризику та ризику розвитку мікросудинних ускладнень. Що вираженіша інсулінорезистентність і/або дисфункція β-клітин, то вища ймовірність розвитку ЦД 2 типу. Але метформін, власне, і застосовується для зниження інсулінорезистентності та нормалізації рівня глікемії.

На основі цих результатів метформін було внесено до міжнародних рекомендацій як засіб для лікування предіабету. Експерти ADA 2021 рекомендують терапію метформіном у пацієнтів із предіабетом, найперше в осіб з ІМТ ≥ 35 кг/м², у пацієнтів молодших за 60 років і в жінок із гестаційним ЦД в анамнезі.

В інструкції до оригінального метформіну, яка юридично підтверджена в Україні, одним із показань до застосування є профілактика розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом і додатковими факторами ризику розвитку ЦД 2 типу, яким зміни способу життя не допомогли досягти адекватного глікемічного контролю. Доза становить 1000-1700 мг/добу після або під час їжі, розділена на 2 прийоми. (Згідно з інструкцією від 19.01.19 розширені можливості призначення препарату Глюкофаж® в пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3б стадії з кліренсом креатиніну 30-44 мл/хв.)

Алгоритм терапії метформіном повільного вивільнення в разі предіабету



Перед призначенням метформіну треба переконатися у відсутності протипоказань до його прийому.

Основне завдання призначення метформіну — профілактика погіршення вуглеводного обміну й розвитку ЦД 2 типу. ГТТ у таких пацієнтів необхідно проводити 1 раз на 6 міс на тлі

скасування метформіну або визначати рівень HbA_{1c} без відміни препарату.

Якщо в пацієнта вже розвинувся ЦД, то, за рекомендаціями ADA 2021, першою лінією терапії є метформін і зміна способу життя (зокрема, корекція ваги та фізична активність). Але когорті осіб із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком до наступної лінії терапії необхідно додати аналоги глюкагоноподібного пептиду 1 чи інгібітор натрійзалежного ко-транспортера глюкози-2.

На момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу майже в 50% пацієнтів уже наявні макросудинні (ішемічна хвороба серця, інсульт, атеросклероз, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок) та мікросудинні (ретинопатія, нейропатія, нефропатія) ускладнення. Саме тому основна ціль лікування ЦД 2 типу — ефективне зниження глікемії до цільового рівня без ризику розвитку гіпоглікемії та зниження ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Цільовими рівнями глікемії в пацієнтів із діабетом є $HbA_{1c} < 7,0\%$, ГПН — 4,4-7,2 ммоль/л, глюкоза після їжі — $< 10,0$ ммоль/л.

Ще один важливий аспект досягнення основних цілей — лікування дисліпідемій у хворих на ЦД. Відповідно до рекомендацій ESC 2019 пацієнтам із порушенням ліпідного обміну лікар має призначити статини для досягнення цільових рівнів ЛП низької щільності (ЛПНЩ): $< 2,5$ ммоль/л у разі помірного ризику, $< 1,8$ ммоль/л — у разі високого ризику та $< 1,4$ ммоль/л або $\downarrow > 50\%$ — у разі дуже високого ризику.

Не менш актуальним питанням є лікування артеріальної гіпертензії. Згідно з останніми настановами цільовим систолічним артеріальним тиском (САТ) вважають ≤ 130 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості лікування, але не менше 120 мм рт. ст., в осіб віком > 65 років цільовим САТ є 130-139 мм рт. ст.

На сьогодні, наголосила професор А.М. Урбанович, є велика проблема у виявленні осіб із предіабетом. Пацієнти звертаються до лікаря на пізніх стадіях, коли захворювання значно прогресувало і швидко формуються ускладнення. Для лікування і профілактики діабетичних мікроангіопатій обов'язковою умовою є успішна компенсація ЦД, нормалізація показників вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, усунення полівітамінної недостатності. Крім цього курсове лікування антиоксидантами, вітамінними препаратами, амінокислотами, мікроелементами забезпечує стійку нормалізацію обмінних процесів.

З метою профілактики ускладнень діабетологи найчастіше використовують тіоктову кислоту, яку офіційно внесено в протоколи лікування діабетичної полінейропатії завдяки вагомім доказовій базі ефективності. Максимальне дозування тіоктової кислоти становить 800 мг у формі контрольованого вивільнення. Препарат Тіокт Q10® все частіше є препаратом вибору у вітчизняних лікарів. До його

складу входять такі антиоксиданти, як Ацетил-L-карнітин у дозі 500 мг, тіоктова кислота в дозі 800 мг і коензим Q10 у дозі 25 мг. Особливість цього препарату полягає в контрольованому вивільненні впродовж 8 год, завдяки чому він стабільно проникає в нервові волокна і забезпечує виражений антиоксидантний ефект.

Основні властивості компонентів препарату Тіокт Q10

- Ацетил-L-карнітин 500 мг:
 - стимулює синтез нейромедіаторів;
 - активує використання жирів для утворення енергії;
 - підвищує життєву енергію і тонус;
 - покращує роботу імунної системи;
 - активує виведення токсинів з організму.
- Тіоктова кислота 800 мг:
 - зменшує перекисне окислення ліпідів у периферичних нервах;
 - покращує ендоневральний кровотік;
 - збільшує швидкість проведення нервового імпульсу;
 - сприяє утилізації глюкози в м'язах;
 - відновлює температурну, вібраційну, больову чутливість;
 - знижує вираженість больового синдрому.
- Коензим Q10 25 мг:
 - підвищує функціональну активність β-клітин;
 - покращує ендотеліальну функцію артерій;
 - покращує периферичну циркуляцію.

Наприкінці свого виступу Аліна Мечиславівна підсумувала сказане у вигляді свого роду тез. Отже:

- Предіабет є клінічним станом, який підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу та кардіоваскулярних захворювань. Його висока поширеність зумовлює необхідність своєчасної діагностики та лікування.

- Скринінг на предіабет мають регулярно проходити пацієнти за наявності факторів ризику розвитку порушень вуглеводного обміну та/або якщо вони мають ≥ 12 балів за шкалою «Findrisk».

- Первинна стратегія профілактики ЦД — корекція способу життя з переходом на низькокалорійне харчування, фізичні навантаження не менше 150 хв на тиждень і зниження маси тіла на 5-7%.

- Зміна способу життя зі зниженням маси тіла — найпопулярніші методи профілактики і зазвичай важко даються пацієнтам.

- Медикаментозне лікування є обґрунтованим вибором як доповнення до дієти та фізичних навантажень у пацієнтів без достатнього ефекту від зміни способу життя.

- Важливий індивідуальний підхід і вчасна інтенсифікація терапії ЦД 2 типу до досягнення оптимального глікемічного контролю, цільових рівнів АТ і показників ліпідограми.

- Бажано запобігати розвитку діабетичних ускладнень за допомогою препаратів із доведеною ефективністю.

- Користь від терапії має бути порівнянною з безпечністю і переносимістю лікарського засобу.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

UA-GLUC-PUB-032021-074

Глюкофаж® XR — єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя.