

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

60
років
клінічного
досвіду



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. Інструкція 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 компанії 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.

UA-GLUC-PIM-092019-026 RUS-CIS/GLUP/0520/0037

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

MERCK  **acino**

Тактика ведення кардіометаболічного пацієнта: на першому місці — контроль інсулінорезистентності



Л.А. Міщенко



Л.К. Соколова

Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» передбачає не лише класичні лекції, а й консиліуми, під час яких відбувається обговорення окремих клінічних випадків і ситуацій. Так, консиліум № 6 був присвячений обговоренню кардіометаболічного пацієнта, в якому взяли участь старший науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко та старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

Доповідачки наголосили, що терміни «кардіометаболічний пацієнт» і «кардіометаболічний ризик» не є винятково науковими чи літературними; насправді вони характеризують певну категорію пацієнтів, які надзвичайно часто зустрічаються в практиці сімейних лікарів, терапевтів і кардіологів.

На підтвердження цього Лариса Анатоліївна навела клінічний випадок пацієнтки Ш. (віком 53 роки), яка скаржиться на пришвидшене серцебиття, задишку, іноді – дискомфорт стискаючого характеру в ділянці серця при фізичних навантаженнях (піднімання сходів на другий поверх, ходьба вгору), зниження працездатності, надмірну втомлюваність, підвищення артеріального тиску (АТ) до 150/100 мм рт. ст. Анамнез: страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) ≈ 5 років (після початку менопаузи), стенокардію напруги ІІІ функціонального класу – із 2020 р. (діагноз підтверджено результатами тред-мил-тесту). Під час проведеної у 2020 р. коронарографії було виявлено стеноз 40% передньої міжшлункової гілки лівої коронарної артерії та 50% огинаючої гілки лівої коронарної артерії (стенози є не настільки критичними, щоб спричинити тяжку стенокардію). Має ожиріння впродовж 25 років. Набрала масу тіла під час першої вагітності, а надалі спостерігалось прогресуюче її збільшення. Із 2020 р. приймає валсартан у дозі 160 мг уранці (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту не переносять) і ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг увечері. При огляді: АТ – 147/102 мм рт. ст., пульс – 76 уд./хв, індекс маси тіла (ІМТ) – 31,7 кг/м², окружність талії – 98 см. Шкіра суха, обличчя набрякле. При фізикальному обстеженні зміни з боку внутрішніх органів і систем відсутні.

Лабораторне обстеження виявило в пацієнтки підвищений рівень тиреотропного гормону (6,29 мкМО/мл), антитіла до тиреоглобуліну (597 МО/мл) і збільшення вмісту глікованого гемоглобіну (6,76%). Підвищеними виявилися також показники сечової кислоти (377 ммоль/л), холестерину (5,78 ммоль/л), ліпопротеїнів низької щільності (3,49 ммоль/л) і глюкози (6,63 ммоль/л), а зниження – вміст ліпопротеїнів високої щільності (1,49 ммоль/л). З огляду на зазначені дані можна сказати, що жінка є хворою кардіометаболічного профілю, оскільки має і ендокринологічні, і кардіологічні розлади.

Дані електрокардіографії у спокої не виявили відхилень від норми, частота серцебиття становила 72 уд./хв. При проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ) виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка – 111 г/м²), дилатацію лівого передсердя та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка І типу. Доплерографічне обстеження судин виявило в ділянці біфуркації загальної сонної артерії атеросклеротичну бляшку розміром 1,5 мм і стеноз судини на 20%.

Слід зауважити, що стенокардія та ішемія не завжди пов'язані з обструкцією коронарних артерій. Причини ішемії можуть бути також коронарна мікроеваскулярна дисфункція (КМД) і мінущий вазоспазм. КМД порушує фізіологічний стан вінцевих судин і кровоток у міокарді в осіб із факторами ризику, зокрема з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД), спричиняючи мікросудинну стенокардію й ішемію міокарда (Kunadian V. et al., 2020). Ці прояви КМД вважають наслідком ендотеліальної дисфункції та порушення ендотелій-залежної вазодилатації. КМД може співіснувати з атеросклерозом, погіршуючи загальний стан пацієнта.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що 60-70% пацієнтів з неабструктивною ішемічною хворобою серця (ІХС) становлять жінки, причому молодші (ніж зазвичай) мають обструктивну ІХС.

Для діагностики мікроеваскулярної стенокардії застосовуються неінвазивна діагностика та функціональна візуалізація. Основними діагностичними методами в цьому випадку є тест толерантності до фізичного навантаження, трансторакальна доплер-Ехо-КГ, ЕхоКГ із контрастуванням міокарда, візуалізація перфузії міокарда, позитронно-емісійна томографія та магнітно-резонансна томографія серця. Ці дослідження слід призначати у випадку високої клінічної імовірності захворювання, потенційної потреби в реваскуляризації, а також доступності цих методів і досвіду в оцінці їхніх результатів. Оскільки більшість із зазначених високоспецифічних досліджень відсутні в звичайних клініках України, при діагностиці мікроеваскулярної стенокардії вітчизняні

лікарі переважно керуються даними тестів із фізичним навантаженням і коронарографії.

Любов Костянтинівна зауважила, що ця пацієнтка привертає увагу тим, що має молодий вік, а спектр її метаболічних порушень є широким, однак не критично тяжким. Саме таких хворих слід лікувати якнайраніше, оскільки очікувана тривалість їхнього життя є досить високою. Так, розпочати лікування хворої з наведеного клінічного випадку потрібно було на етапі набирання маси тіла під час першої вагітності. Найімовірніше, саме тоді у жінки вже спостерігалась інсулінорезистентність. Наступний гормональний зсув – менопауза, котрий ще більше погіршив стан. Дефіцит естрогенів тісно пов'язаний з розвитком інсулінорезистентності, а також з її аспектами (порушенням секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, погіршенням захоплення глюкози м'язами, посиленням глюконеогенезу і ліпогенезу у печінці, посиленням ліполізу, збільшенням розміру адипоцитів та запаленням жирової тканини). Уповільнення метаболізму жирів і зменшення витрат енергії при менопаузі сприяє прогресуванню вісцерального ожиріння, яке є провідним фактором ризику АГ, ЦД та ендотеліальної дисфункції.

Субклінічний гіпотиреоз та аутоімунний тиреоїдит цієї пацієнтки, підтвержені відповідними лабораторними аналізами, також потребують медичного втручання (гормонозамісної терапії препаратами левотироксину). Тиреоїдні патології та клімактеричному синдрому нерідко притаманне взаємообтяження. Захворювання щитоподібної залози посилюють вазомоторні, емоційно-вегетативні, урогенітальні та шкірні прояви гіпоестрогенемії, а також можуть сприяти прогресуванню пізніх обмінних порушень менопаузи: серцево-судинних хвороб і постменопаузального остеопорозу. Крім того, широка вегетативна симптоматика перименопаузального періоду часто нагадує клінічну картину хвороб щитоподібної залози, тому такі пацієнтки потребують відповідного скринінгу.

Субклінічні дисфункції щитоподібної залози впливають на серцево-судинну систему, тому пацієнти з таким станом частіше звертаються до кардіолога (ніж до ендокринолога). Гіпотиреоз може також провокувати розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, яка, своєю чергою, спричиняє зростання загального кардіометаболічного ризику. Важливі корекції гіпотиреозу обґрунтована тим, що на його тлі спостерігається збільшення серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин. Що більшим є рівень тиреотропного гормону, то більша імовірність кардіоваскулярних подій.

У пацієнтки з наведеного клінічного випадку відзначається підвищення рівня глюкози та глікованого гемоглобіну. Загалом патогенез усіх кардіометаболічних захворювань, що розвиваються на тлі ожиріння та дисліпемії, відбувається за єдиним принципом, першою ланкою якого є інсулінорезистентність. У зв'язку із цим лікування таких пацієнтів необхідно також на етапі інсулінорезистентності чи предіабету, оскільки на той момент, коли в пацієнта діагностують клінічно виражений ЦД 2 типу, зазвичай уже наявні мікро- та макроеваскулярні ускладнення.

Основні ланки патогенезу предіабету – наростання рівня глюкози, підвищення вмісту вільних жирних кислот, збільшення об'єму вісцерального жиру й активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ці патологічні зміни спричиняють окисний стрес та індукують запалення, які, своєю чергою, сприяють ендотеліальній дисфункції, а також порушенню роботи системи фібринолізу. Предіабет асоціюється зі зменшенням мікросудинного кровотоку через порушення судинної реактивності при дисфункції ендотелію, а також зі зменшенням кількості капілярів, отже, з меншою площею обміну газами та метаболітами. Крім того, в умовах предіабету порушується рух інсуліну від капілярів до інтерстицію через везикули.

За даними метааналізу 129 когортних досліджень за участю >10 млн осіб, предіабет асоціюється з підвищенням смертності від усіх причин (у 1,13 раза порівняно із загальною популяцією) й окремо від ІХС, інсульту та поєднаної серцево-судинної патології (у 1,16, 1,15 та 1,14 раза відповідно).

Ризик розвитку клінічно вираженого ЦД 2 типу залежить від рівня глікованого гемоглобіну. Так, якщо цей показник становить 5,0%, ризик ЦД 2 типу складає 0,1%, а за рівня глікованого гемоглобіну 6,0-6,5% – вже 25-50%.

Тактика лікування хворої з наведеного клінічного випадку має бути багатогранною і передбачати модифікацію способу життя (зміна харчування, збільшення фізичної активності, контроль маси тіла, припинення куріння, боротьба зі стресом), корекцію факторів ризику (ЦД, дисліпемії, АГ), застосування антиангінальних засобів, статинів і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторів рецепторів до ангіотензину II). При мікроеваскулярній стенокардії може бути доцільним призначення β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нікорандилу, ранолазину, івабрадину та триметазидину, а при вазоспастичній стенокардії – блокаторів кальцієвих каналів, нітратів пролонгованої дії, нікорандилу.

Відповідно до Стандартів медичної допомоги при діабеті (2021), для профілактики та відтермінування настання ЦД 2 типу рекомендовано щонайменше щороку проводити моніторинг клінічного стану. В осіб із предіабетом (особливо в пацієнтів з ІМТ ≥ 35 кг/м², хворих віком < 60 років і жінок з анамнезом гестаційного діабету) для профілактики ЦД слід розглянути терапію метформіном (Глюкофаж®, Merck SL).

За даними клінічних досліджень, застосування метформіну (Глюкофаж®) сприяє первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. Метааналіз 40 досліджень за участю >10 млн осіб з ІХС виявив, що прийом метформіну забезпечує зниження ризику смерті від усіх причин на 33%, серцево-судинної смерті на 19% та розвитку несприятливих серцево-судинних подій на 17% (Han Y. et al., 2019).

Глюкофаж® XR – це єдиний метформін в Україні, показання до застосування якого передбачають профілактику ЦД 2 типу. Показаннями до призначення Глюкофажу XR є зниження ризику чи затримка початку ЦД 2 типу в дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла й порушенням толерантності до глюкози та/або підвищенням глікемії натще, та/або збільшенням рівнем глікованого гемоглобіну, які мають високий ризик явного (маніфестного) ЦД 2 типу або прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію способу життя впродовж 3-6 міс. Паралельно з початком застосування Глюкофажу слід продовжувати зміни способу життя (крім випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з будь-яких медичних причин). Інші показання до прийому Глюкофажу – лікування ЦД 2 типу в дорослих, особливо в хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватного глікемічного контролю. Глюкофаж® XR можна застосовувати як монотерапію, в комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами чи з інсуліном.

Глюкофаж® XR являє собою метформін пролонгованого вивільнення, який слід приймати 1 р/добу, за рахунок чого цей препарат сприяє підвищенню прихильності до лікування. В ретроспективному обсерваційному дослідженні L. A. Donnelly (2009) 40 пацієнтів перевели зі звичайного метформіну на Глюкофаж® XR, у результаті чого прихильність до терапії зросла на 30%. Окрім того, зафіксовано зниження рівня глікованого гемоглобіну з 9,1 до 8,4% (різниця не досягла рівня істотності).

Загалом новий план лікування для хворої з наведеного клінічного випадку має бути таким:

- ▶ метформін (Глюкофаж® XR) 2000 мг/добу;
- ▶ біспролол (Конкор®) 5 мг уранці;
- ▶ левотироксин (Еутирокс®) 25 мкг 1 р/добу за 30 хвилин до сніданку;
- ▶ розувастатин (Клівас) 20 мг увечері.

Отже, необхідно наголосити, що в пацієнтів кардіологічного профілю слід обов'язково оцінювати стан метаболізму глюкози та ліпідів, а також функцію щитоподібної залози, коригуючи виявлені відхилення. Застосування метформіну (Глюкофажу XR) дозволяє запобігти розвитку маніфестного ЦД 2 типу чи відтермінувати його початок, а також зменшити смертність у пацієнтів із предіабетом. Глюкофаж® XR – єдиний в Україні метформін, до показань якого входить профілактичне застосування з метою запобігання ЦД.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-GLUC-PUB-112021-091