

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020.

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593i.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Перегляд ролі метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу. Клінічні переваги та плейотропні ефекти

Метформін є одним із найстарших препаратів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу та першим із цукрознижувальних засобів із доведеною здатністю запобігати мікро- й макросудинним ускладненням діабету. Проте прогрес не стоїть на місці. Згідно з поточними експертними рекомендаціями нові препарати, як-от інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (iНГКТ-2) й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), мають перевагу як терапія першої лінії для осіб із ЦД 2 типу, котрі мають високий або дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень. При цьому метформін також залишається препаратом першої лінії та може застосовуватись як окремо, так і в комбінованій терапії. Крім того, в дослідженнях останніх років у метформіну виявили інші корисні ефекти, які мають високий клінічний потенціал.

Механізми дії

Метформін має кілька вивчених механізмів дії на різні тканини. Він пригнічує глюконеогенез у печінці, стимулює пов'язане з інсуліном поглинання глюкози в м'язах, а також збільшує поглинання та використання глюкози в кишечнику. Метформін також сприяє втраті маси тіла та пригніченню апетиту шляхом модуляції сирваткового фактора диференціювання росту-15 (GDF15) і гіпоталамічних центрів регуляції апетиту. Метформін не підвищує концентрацію інсуліну, а отже, не піддає пацієнтів ризику гіпоглікемії. Нещодавні дослідження виявили нові клінічні переваги метформіну, пов'язані зі змінами в складі кишкового мікробіому та затримкою спорожнення шлунка [1].

Доказова база й показання

Основа доказів ефективності метформіну при лікуванні ЦД 2 типу становить британське дослідження UKPDS. У цій серії великих довготривалих досліджень уперше ставилася мета оцінити вплив інтенсивного контролю рівня глюкози в крові на ризик розвитку мікросудинних і макросудинних ускладнень діабету. У групі метформіну через 10 років зниження ризику для будь-якої кінцевої точки, пов'язаної з діабетом, становило 21%, для інфаркту міокарда – 33%, а для смерті від будь-якої причини – 27% [2]. Ці переконливі результати визначили стратегію лікування ЦД 2 типу на десятиліття. Невдовзі після публікації даних UKPDS, у 2006 році, Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) у спільній заяві рекомендували призначати метформін разом із дієтою та фізичними вправами як початкове фармакологічне втручання пацієнтам із ЦД 2 типу. Водночас Програма досліджень із профілактики діабету (DPP, 1996-2001) показала, що інтенсивне втручання в спосіб життя з додаванням метформіну може запобігти ЦД 2 типу або затримати його розвиток у групі пацієнтів високого ризику з ідентифікованими порушеннями толерантності до глюкози [3, 4].

Метформін для лікування ЦД 2 типу можна використовувати як монотерапію або в комбінації з іншими протидіабетичними препаратами. Систематичний огляд і метааналіз [5] показали, що комбінована терапія на основі метформіну була пов'язана з іще більшим зниженням рівня глікованого гемоглобіну та маси тіла, а також із меншим ризиком гіпоглікемії, серцевої недостатності та серцево-судинних наслідків, особливо при додаванні до метформіну арГПП-1 або iНГКТ-2.

Безпека та переносимість

Метформін зазвичай є безпечним препаратом, який добре переноситься. Побічні ефекти переважно виникають із боку шлунково-кишкового тракту у вигляді легких і мінущих явищ диспепсії. У групі, рандомізованій для прийому метформіну під час дослідження DPP, 9,5% пацієнтів повідомили про незначні шлунково-кишкові симптоми порівняно з 1,1% у групі плацебо. Симптоми залежать від дози та зникають, якщо дозу зменшити, а іноді вдається знову збільшити дозу й ці побічні реакції більше не виникають. Понад половина пацієнтів переносять максимальну дозу метформіну, і лише 5% не переносять його взагалі [1].

Перегляд ролі метформіну після впровадження нових засобів

Після впровадження нового класу цукрознижувальних засобів, iНГКТ-2, у трьох основних

дослідженнях (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS і DECLARE-TIMI 58) було продемонстровано їхні нефропротекторні ефекти, а також користь для серцево-судинної системи. На сьогодні було проведено сім досліджень (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND і PIONEER6) з оцінкою серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували арГПП-1. Усі вони показали принаймні не гіршу ефективність арГПП-1 порівняно з плацебо. Крім того, було показано, що ліраглутид, підшкірний семаглутид, альбіглутид і дулаглутид значно знижують частоту великих серцево-судинних подій [1].

У світлі нових даних медичні товариства змінили свої рекомендації щодо ЦД 2 типу та зосередили їх на індивідуалізації лікування пацієнтів з урахуванням супутніх захворювань, припускаючи, що якщо пацієнт страждає на серцево-судинне захворювання (ССЗ) або має чинники ризику, то раннє призначення iНГКТ-2 або арГПП-1 слід розглянути для зниження ризику серцево-судинних катастроф і хронічної хвороби нирок (ХХН).

У 2019 році ADA рекомендувала метформін як препарат першого ряду для терапії ЦД, однак додаткові рекомендації були надані щодо індивідуального підбору лікування на основі супутніх захворювань пацієнта, а саме встановлених ССЗ або ХХН [6].

Нові стандарти лікування 2023 року підкреслюють важливість зниження серцево-ниркового ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим ССЗ, серцевою недостатністю та/або ХХН або з чинниками ризику цих станів [7]. Хоча метформін не є першочерговим вибором лікування для цих осіб із високим ризиком, він усе ще рекомендується для досягнення глікемічної цілі на додаток до арГПП-1 та iНГКТ-2.

Європейське товариство кардіологів (ESC) у 2019 році рекомендувало розглядати арГПП-1 або iНГКТ-2 як терапію першої лінії в пацієнтів із ЦД 2 типу з відомим ССЗ або з високим ризиком [8] (табл.). ESC також рекомендує використання iНГКТ-2 й арГПП-1 як терапію першої лінії в осіб із ЦД 2 типу й атеросклеротичним ССЗ або високим ризиком розвитку такого захворювання незалежно від призначення метформіну [9, 10].

Таблиця. Категорії серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетом

Дуже високий ризик	Пацієнти з ЦД та встановленим ССЗ або ураженням інших органів-мішеней ¹ або ≥ 3 факторами ризику ² або тривалим (>20 років) ЦД 1 типу з початком у ранньому віці
Високий ризик	Пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без уражень органів-мішеней плюс інший додатковий фактор ризику
Середній ризик	Пацієнти молодого віку (із ЦД 1 типу віком <35 років або з ЦД 2 типу віком <50 років) із тривалістю ЦД <10 років за відсутності інших факторів ризику

¹ Протеїнурія, ниркова недостатність (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія.

² Вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.

Нові рекомендації від Ініціативи з покращення глобальних наслідків захворювань нирок (KDIGO), опубліковані у 2022 році [11], також пропонують комплексний підхід до лікування ЦД 2 типу. На відміну від настанов ESC рекомендованою терапією першої лінії є метформін + iНГКТ-2 + інгібітори РААС в максимальних переносимих дозах + статинотерапія середньої або високої інтенсивності.

Польські рекомендації 2022 року щодо ведення пацієнтів із ЦД 2 типу [12] надають пріоритет метформіну як препарату першого вибору, якщо немає протипоказань або непереносимості. Вибір інших препаратів має бути індивідуальним, зважаючи на кардіоренальні чинники ризику, подібно до того, як це запропоновано в рекомендаціях KDIGO та ESC. Ця рекомендація підкреслює важливість метформіну на початку терапії пацієнтів із ЦД 2 типу та визнає його раціональним вибором для лікування дисглікемії.

Неможливо ігнорувати відкриття нових класів протидіабетичних препаратів та їхні переваги. Проте метформін усе ще залишається засобом першого ряду для лікування осіб із ЦД 2 типу. Метформін покращує глікемічний контроль і знижує ризик гіпоглікемії та збільшення ваги, а також потенційно уповільнює прогресування ХХН і знижує ризик розвитку ССЗ. Метформін також є привабливим варіантом для лікувальних закладів і пацієнтів через його широку доступність і добре задокументований профіль безпеки.

Плейотропні ефекти метформіну

До 1957 року, коли метформін було вперше представлено як препарат для лікування діабету в дорослих, його використовували як протималарійний засіб і для лікування грипу. У наш час окрім протидіабетичного ефекту дедалі більше досліджень показують нові різноманітні властивості метформіну, як-от антиоксидантна дія, протипухлинні, протизапальні та антифібротичні ефекти.

У великому огляді 2023 року Malaekheh-Nikouei [13] спробували систематизувати детоксикаційні ефекти метформіну. Чимало досліджень висвітлюють метформін як радіопротекторний і хемопротекторний препарат. Метформін може послабити вплив токсинів на масу тіла, запалення, апоптоз, некроз, активацію каспази-3, життєздатність і рівень виживання клітин, активні форми кисню, ядерний фактор транскрипції (NF- κ B), фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіни, ліпідний профіль і активність багатьох ферментів, як-от каталаза та супероксиддисмутаза. Завдяки цим ефектам метформін може зменшити гістопатологічні ушкодження, спричинені токсинами в нирках, печінці, товстій кишці, внутрішньому вусі тощо. Зокрема, в експериментах виявлено детоксикантні властивості метформіну щодо металів (кадмію, нікелю, алюмінію) та деяких хіміотерапевтичних агентів (блеоміцину, доксорубіцину, цисплатину). Проте для використання метформіну як терапевтичного засобу проти інших захворювань потрібно провести клінічні випробування.

Метформін захищає від міотоксичності статинів за їх поєднання з терапією ЦД 2 типу

Переважає більшість пацієнтів із ЦД 2 типу повинні отримувати статини. Практично в усіх дослідженнях нових класів препаратів статини приймали >80% хворих. У попередніх дослідженнях було виявлено ознаки підвищеного ризику міотоксичності через потенційну взаємодію між протидіабетичними препаратами та статинами. Щоб дослідити вплив метформіну на ризик міопатії при додаванні до терапії статинами в пацієнтів із дисліпідемією, Vak і співавт. провели ретроспективне когортне дослідження, використовуючи дані корейського національного медичного страхування [14]. Було проаналізовано дані 4092 пацієнтів із когорті лікування статинами та метформіном і 8161 пацієнта, які приймали лише статини. У результаті встановлено, що ризик розвитку міопатії зменшувався при застосуванні метформіну разом зі статинами (скореговане відношення ризиків 0,84; 95% довірчий інтервал 0,71-0,99). Отже, метформін може захистити пацієнтів від потенційної м'язової токсичності, спричиненої статинами.

Метформін запобігає метаболічним ускладненням, пов'язаним із терапією глюкокортикоїдами

Глюкокортикоїди (ГК) приймає 2-3% населення для лікування різних захворювань. Хронічний вплив ГК може призвести до ятрогенного синдрому Кушинга, який пов'язаний із підвищеною захворюваністю, особливо на ССЗ й інфекції. Раніше було показано, що АМФ-активована протеїнкіназа (АМРК) опосередковує метаболічні ефекти ГК. Метформін стимулює АМРК у периферичних тканинах, впливає на електронний ланцюг мітохондрій, кишкові бактерії та стимулює GDF15. Щоб визначити, чи протидіятиме метформін метаболічним ефектам ГК, було проведено два подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані клінічні дослідження [15]. У першому пацієнти, які раніше не отримували ГК, розпочали лікування метформіном на ранній стадії разом із лікуванням ГК. Тоді як у групі плацебо глікемічні індекси погіршувалися, цим наслідком удалося запобігти в групі метформіну, що свідчить про сприятливий вплив метформіну на контроль глікемії в пацієнтів без діабету, які отримували лікування ГК. У другому дослідженні метформіном лікували пацієнтів, які вже отримували терапію ГК протягом тривалого періоду. На додаток до сприятливого впливу на метаболізм глюкози спостерігали значне покращення параметрів ліпідів, печінки, фібринолізу, кісткової тканини та запалення, а також жирової тканини й товщини внутрішньої оболонки сонної артерії. Крім того, пацієнти мали менший ризик розвитку пневмонії та зменшилася кількість госпіталізацій, що становило фінансову вигоду для служби охорони здоров'я. Автори дійшли висновку, що рутинне застосування метформіну дасть користь пацієнтам, які приймають ГК [15].

Список літератури знаходиться в редакції.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні метформін європейського виробництва представлений, зокрема, лінійною препаратів Сіофор® від компанії «Берлін-Хемі АГ» (Німеччина). Таблетки Сіофор® містять по 500, 850 або 1000 мг метформіну гідрохлориду. Показання включають лікування ЦД 2 типу в дорослих і дітей віком від 10 років, особливо за наявності надлишкової маси тіла, за неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження. Сіофор® можна застосовувати як монотерапію, або з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном. Сіофор® 1000 також може призначатися для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу й надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Підготував Ігор Петренко