

Метформін: оновлення щодо механізмів дії та розширення потенціалу застосування

Протягом останніх 60 років метформін є найпоширенішим цукрознижувальним засобом і рекомендований як препарат першої лінії для осіб з уперше виявленим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Сьогодні понад 200 млн осіб із ЦД 2 типу в усьому світі щодня застосовують метформін як монотерапію або в комбінації. Препарат усе частіше використовують для лікування гестаційного ЦД та в пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників.

Ключові слова: метформін, цукровий діабет, цукрознижувальний механізм, протизапальний механізм, імуномодулювальний механізм, COVID-19.

Ключові тези

- ▶ Печінка і кишечник є основними органами-мішенями для метформіну.
- ▶ Мітохондрії та лізосоми є органелами-мішенями цукрознижувального ефекту метформіну.
- ▶ Взаємодія мікробіоти хазяїна та кишечника сприяє терапевтичному ефекту метформіну.
- ▶ Метформін має протизапальні та імуномодулювальні властивості за різних імунозалежних захворювань, що реалізуються за допомогою АМФК [АМФ-активована протеїнкіназа]-залежних і АМФК-незалежних механізмів і зачіпають як вроджений, так і адаптивний імунітет.
- ▶ Терапія метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу посилює вивільнення фактора росту і диференціювання-15 (growth differentiation factor 15, GDF15), що може сприяти втраті ваги, але не є обов'язковим для зниження рівня глюкози в крові.

Метформін був синтезований у 1922 р., перший звіт про його використання для зниження рівня глюкози в крові у кроликів був оприлюднений у 1929-му. У 1949 р., на тлі лікування метформіном спалаху грипу на Філіппінах, у деяких пацієнтів було помічено зниження рівня глюкози в крові. За останні роки були проведені дослідження з використанням метформіну для лікування грипу та коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням (Панель 1).

Панель 1

Метформін і COVID-19

Під час пандемії COVID-19 похилий вік, ожиріння та ЦД 2 типу були визначені як чинники ризику тяжкої форми коронавірусної хвороби. Вважають, що цей ризик і підвищена смертність частково пов'язані з хронічним неспецифічним запаленням (low-grade inflammation), а саме зумовленим віком системним запаленням легкого ступеня, запальним старінням (inflammaging) і/або пов'язаним з ожирінням (індукованим надмірною масою тіла) метазапаленням. Обсерваційні ретроспективні дослідження показали, що, незважаючи на почастішання випадків лактоацидозу, метформін може відігравати як захисну, так і терапевтичну роль у разі COVID-19 завдяки своїй активності проти старіння та противірусним і протизапальним властивостям. Однак позитивний вплив метформіну на пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, переважно може бути результатом забезпечення ефективного контролю глікемії в пацієнтів із ЦД. Діабет є одним із найважливіших чинників, що визначають результат виживання в разі тяжкої форми COVID-19. У дослідженні TOGETHER вивчали, чи може раннє лікування метформіном знизити загрозу госпіталізації та потребу в невідкладній допомозі в пацієнтів із високим ризиком COVID-19. Однак відбір у це дослідження було зупинено, тому що під час проміжного оцінювання встановили, що лікування метформіном не вплинуло на досліджувані результати. Аналогічно, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази COVID-OUT, яке проводили за участю дорослих амбулаторних пацієнтів з ожирінням або надмірною вагою, також виявило, що лікування метформіном протягом 3 днів після інфікування не запобігає розвитку гіпоксемії, потреби в невідкладній допомозі, госпіталізації або смерті. Чи може лікування метформіном знизити захворюваність на тривалий COVID-19, ще належить підтвердити.

У 1957 р. французький лікар Жан Стерн започаткував клінічне застосування метформіну для лікування ЦД у дорослих. Перевагами терапії метформіном при ЦД 2 типу є безпека й ефективність, низький ризик гіпоглікемії, користь для серцево-судинної системи, зниження смертності, адитивні або синергічні ефекти в комбінованій терапії, низька вартість і широка доступність. Метформін сповільнює приріст маси тіла, імовірно, завдяки активації аноректичного цитокіну GDF15 (Панель 2).

Метформін є синтетичним бігуанідом, який переважно всмоктується у верхній частині тонкої кишки та демонструє «flip-flop» фармакокінетичний феномен (коли швидкість всмоктування нижча за швидкість виведення) з обмеженою пероральною біодоступністю. Період напіввиведення метформіну з плазми становить 2-6 години. Метформін накопичується в багатьох тканинах. Дослідження кінетики та біорозподілу препарату за допомогою позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) з ¹⁴C-метформіном показали, що найбільше його поглинання відбувається в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), печінці та нирках.

Панель 2

Метформін, GDF15 і контроль маси тіла

Підвищені рівні GDF15, цитокіну з родини трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), привернули увагу до нього як до нового біомаркера для використання метформіну. Зв'язок між GDF15 і метформіном може надати нові підказки щодо механізму дії, за допомогою якого метформін забезпечує сприятливі клінічні результати. Лікування метформіном підвищує рівень мРНК GDF15 у кишечнику, нирках, скелетних м'язах і печінці мишей, яких годували їжею з високим вмістом жиру. Проте роль сигнального шляху АМФК у регуляції гена GDF15 метформіном залишається суперечливою. У дослідженнях на людях було показано вивільнення GDF15 зі ШКТ у відповідь на метформін. Цікаво, що підвищення експресії і рівнів циркулюючого GDF15 асоціюються зі втратою ваги і зниженням апетиту в людей і мишей. Цей пептидний гормон функціонує через α-подібний рецептор родини гліального нейротрофічного фактора (glial cell-derived neurotrophic factor family receptor-α-like, GFRAL), який експресується лише в задньому мозку та полегшує втрату ваги. Метформін може сприяти втраті маси тіла в людей із ЦД 2 типу або без нього. Наприклад, підвищені рівні GDF15 пов'язані з індукованою метформіном втратою ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу. Цей ефект може бути опосередкований зменшенням споживання їжі в результаті прийому метформіну незалежно від його цукрознижувального ефекту. Підтверджуючи участь сигнальної осі GDF15–GFRAL, спричинена метформіном втрата ваги не відбувалася в мишей із виключенням як GDF15, так і GFRAL. Але дослідження поставили під сумнів цю концепцію, показавши, що метформін може знижувати масу тіла та споживання їжі в мишей з ожирінням незалежно від сигналювання GDF15–GFRAL. Також зв'язок між індукованим метформіном підвищенням рівнів GDF15 та змінами маси тіла після прийому метформіну протягом 13 тиж в осіб із предіабетом і надмірною вагою підтверджено не було. Ці результати ставлять питання щодо довготривалої дії препарату та індивідуальної чутливості щодо зниження маси тіла в результаті спричиненого метформіном підвищення рівня GDF15 і потребують подальшого уточнення.

Мета наведеного огляду полягає в оновленні поточного розуміння молекулярних механізмів дії метформіну. Завдяки плейотропним ефектам із кількома сигнальними шляхами показання до застосування метформіну як потенційного протизапального препарату і засобу проти старіння, раку і COVID-19 розширюються.

Зміни парадигми глюкорегуляторної дії

Органи-мішені для метформіну

Шлунково-кишкова система

Вважають, що цукрознижувальна дія метформіну забезпечується завдяки пригніченню глюконеогенезу в печінці, однак з'являються нові дані її позапечінкових механізмів. ШКТ перебуває в центрі уваги як додаткове або навіть альтернативне місце впливу метформіну при лікуванні ЦД 2 типу внаслідок прямої дії препарату на клітини кишечника або зміни складу мікробіоти та її метаболічного профілю. Кишечник слугує важливим резервуаром метформіну внаслідок значного накопичення препарату в ньому в концентраціях, що в 30-300 разів перевищують такі в плазмі та інших тканинах. У людини метформін проникає в ентероцити

шляхом апікального транспорту, але його вивільнення крізь базолатеральну мембрану є неефективним. Щоб потрапити з просвіту кишечника в кровотік, метформін може зазнавати переважно насиченого парацелюлярного транспорту.

Метформін пригнічує всмоктування харчової глюкози в кишечнику внаслідок тимчасового зменшення активності натрій-глюкозного транспортера на апікальній мембрані ентероцитів у тонкій кишці. Після введення метформіну в порожню кишку збільшується вивільнення глюкагоноподібного пептиду, що свідчить про уповільнене всмоктування глюкози в кишечнику. Після внутрішньовенного введення ¹⁸F-фтордезоксиглюкози (¹⁸F-ФДГ) було продемонстровано її накопичення як у кишкової стінці, так і в просвіті клубової та товстої кишки осіб із ЦД 2 типу, які отримували метформін; отже, метформін також сприяє вивільненню глюкози з ентероцитів у кишковий просвіт.

Таким чином, у відповідь на метформін кишечник може виступати резервуаром глюкози через її поглинання ентероцитами. Анаеробний метаболізм глюкози в ентероцитах призводить до накопичення і вивільнення в кровообіг лактату й ацетату. Останні взаємодіють із кишково-печінковою системою, пригнічуючи продукування глюкози в печінці внаслідок зниження активності печінкової піруваткарбоксилази та печінкових мітохондріальних переносників пірувату.

Бура жирова тканина

Бура жирова тканина (БЖТ) є метаболічно високоактивною структурою, що бере участь у термогенезі та сприяє регуляції гомеостазу глюкози в усьому організмі. Є припущення, що вона може бути терапевтичною мішенню в лікуванні ЦД 2 типу. За допомогою ПЕТ-зображення ¹⁴C-метформіну було продемонстровано поглинання метформіну в міжлопатковому депо БЖТ мишей, що підтверджує це припущення (Панель 3).

Органели-мішені для метформіну

З початку 2000-х років мітохондрії вважали класичними органелами-мішенями для цукрознижувальної дії метформіну, заснованої на інгібуванні комплексу дихального ланцюга мітохондрій I. За допомогою криоелектронної мікроскопії та кінетики ферментів виявили три можливі незалежні центри зв'язування або взаємодії для бігуанідів на різних субодинацях білка комплексу I. Як альтернативні механізми дії метформіну було запропоновано інгібування мітохондріальної гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase, mGPDH) і мітохондріального комплексу дихального ланцюга IV. Альтернативною або додатковою функціональною мішенню метформіну є лізосоми.

АМФК-залежні та АМФК-незалежні механізми

Спочатку вважали, що метформін діє переважно через активацію сигнального шляху печінкової протеїнкінази та АМФК. Активація АМФК може відбуватися за участю АМФ-залежних і незалежних шляхів. Задокументовані АМФК-незалежні механізми дії метформіну. Індукована метформіном активація АМФК безпосередньо не пригнічує глюконеогенез у печінці, але тривале введення метформіну може поліпшити здатність інсуліну знижувати продукування глюкози в печінці в результаті АМФК-залежного зниження резистентності до інсуліну. Окрім АМФК-механізмів у плейотропній дії метформіну можуть брати участь інші стрес-кінази.

Нові цукрознижувальні механізми дії метформіну

Метформін пригнічує комплекс I дихального ланцюга мітохондрій печінки, що призводить до помірного зниження синтезу АТФ і збільшення співвідношення АМФ до АТФ. Оскільки глюконеогенез є витратним АТФ-залежним процесом, зниження клітинного енергообміну може бути достатнім для зменшення глюконеогенезу. Індуковане

Панель 3

Функції БЖТ як мішені для метформіну

Аналіз біорозподілу виявив поглинання та накопичення метформіну в депо БЖТ між лопатками в мишей через октамерзв'язувальний фактор транскрипції-3 до рівнів, подібних до таких у нирках і кишечнику. Лікування метформіном збільшувало активність клітинної проліферації та маркерів диференціації (транскрипційного корегулятора PR-домену) в коричневих адипоцитах поряд зі збільшенням маси БЖТ. Метформін зберігає масу і функціональну активність БЖТ у потомства самок мишей з ожирінням. Метформін безпосередньо впливає на метаболізм коричневих адипоцитів і сприяє поліпшенню ліпідного профілю крові шляхом підвищення кліренсу ліпопротеїнів дуже низької щільності в мишей. Збільшуючи активність гормоночутливої ліпази та АМФК, метформін сприяє внутрішньоклітинному ліполізу тригліцеридів і окисненню мітохондріальних жирних кислот у БЖТ. Препарат також підвищує рівень ферментів, що беруть участь в окисненні жирних кислот, і збільшує експресію генів, пов'язаних з адаптивним термогенезом БЖТ у гризунів, але виявляє обмежений вплив на витрати енергії в більшості досліджень на людях і тваринах. Важливою є вісь кишкової АМФК–кишкової мікріоти–БЖТ для регуляції функції останньої метформіном. АМФК у кишечнику необхідна для реалізації впливу метформіну на термогенну активність БЖТ шляхом модулювання кишкової мікріоти та зниження циркулюючих рівнів метаболіту бактерій метилглюксалоу в мишей. Протизапальну дію метформіну вивчали в контексті метазапалення БЖТ, через регуляцію взаємодії між макрофагами і коричневими адипоцитами в мишей. Метформін зменшує запалення, сприяючи розщепленню індукованого гіпоксією фактора-1 α в результаті зниження споживання кисню в макрофагах БЖТ мишей. Метформін послаблює опосередковані макрофагами прозапальні сигнальні каскади в коричневих адипоцитах і відновлює реакцію БЖТ на холод у мишей з ожирінням. Ці результати ілюструють захисну дію метформіну на функцію БЖТ і можуть мати терапевтичне значення для корекції дисфункції БЖТ у разі метаболічних розладів.

метформіном підвищення рівнів АМФ призводить до пригнічення ферментів (фруктозо-1,6-бісфосфатази та аденілатциклази), які беруть участь у печінковому глюконеогенезі, однак активація АМФК не виявляє прямого впливу на продукування глюкози.

Лізосомальна вісь *PEN2–ATP6AP1*

У дослідженнях на мишах встановлено, що метформін активує АМФК у лізосомах гепатоцитів за допомогою АМФ-незалежного механізму, а також інгібує вакуолярну H^+ -АТФазу (ATP6AP1) лізосом. Мембранний білок пресенілін-підсилювач-2 (protein presenilin enhancer 2, PEN2) був ідентифікований як спільник метформіну. Вісь *PEN2–ATP6AP1* призводить до активації пулу АМФК у лізосомах, не впливаючи на інші пули АМФК ендоплазматичного ретикулулу і мітохондрій.

Мітохондріальна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа

Інші механізми пригнічення глюконеогенезу в печінці охоплюють зміни в окислювально-відновному стані печінки. Метформін підвищує співвідношення цитозольного НАДН до НАД⁺ у печінці (співвідношення лактату до пірувату), що призводить до пригнічення продукування глюкози з відновлених глюконеогенних субстратів (лактату і гліцерину). Активація цитозольного окислювально-відновного стану, індукована метформіном, опосередковується прямим інгібуванням активності mGPDH.

Мітохондріальний комплекс дихального ланцюга IV

Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що метформін пригнічує активність комплексу IV, який блокує ланцюг транспортування електронів і призводить до непрямого пригнічення активності mGPDH за рахунок зменшення пулу убіхінону, акцептора електронів mGPDH. Унаслідок підвищення цитозольного окисно-відновного стану знижується глюконеогенез.

Let-7 мікроРНК

Метформін може пригнічувати глюконеогенез у печінці завдяки окисно-відновній регуляції транскрипції. Метформін індукує експресію мікроРНК let-7 (the lethal-7 gene, let-7) окисно-відновним шляхом унаслідок збільшення співвідношення відновленого глутатіону до окисненого глутатіону. Своєю чергою, let-7 опосередковано пригнічує експресію генів, залучених у глюконеогенез.

Взаємодія метформіну та мікріоти
Модуляція мікробних спільнот

Метформін сприяє змінам у загальній структурі та функціях кишкових мікробних спільнот, що полегшує перебіг пов'язаного з ЦД 2 типу дисбактеріозу. Мікробний склад кишечнику після лікування метформіном характеризується підвищенням рівня *Escherichia* spp. і зниженням рівня *Intestinibacter* spp. як у здорових людей, так і у хворих на ЦД 2 типу.

Дія метформіну може бути наслідком прямого впливу на ріст бактерій і змін у кишковому середовищі. Метформін посилює бар'єрну функцію слизової оболонки кишечнику шляхом збільшення відносної чисельності *Akkermansia muciniphila* і кількості келихоподібних клітин.

Метформін сприяє експресії оклюдину, який зменшує транслокацію ліпополісахариду, запалення товстої кишки та дисфункціональну кишкову проникність.

Взаємозв'язок метформін–мікріота

Дослідження, засновані на підході «хазяїн–мікріота–ліки–поживна речовина», виявили бактеріальний сигнальний шлях, який об'єднує сигнали метформіну та поживних речовин для зміни продукування метаболітів мікріотою, у тому числі біосинтезу тіаміну.

Застосування метформіну модулює пул жовчних кислот шляхом зменшення кількості *Bacteroides fragilis*, що супроводжується підвищенням рівня глікоурсодезоксихолевої кислоти, яка поліпшує гомеостаз глюкози.

Оскільки дисбактеріоз також пов'язаний з іншими патологіями, розглядають можливу здатність метформіну модулювати мікріотом незалежно від антидіабетичного ефекту.

Непереносимість метформіну

Шлунково-кишкові побічні ефекти метформіну можуть бути пов'язані з вуглекислим газом і сірководнем, що виробляються кишковою мікріотою, імовірно, через спричинене метформіном моделювання метаболізму *Escherichia* spp. і *A. muciniphila*. Використання модуляторів мікріоти, у тому числі пробіотичних, пребіотичних і симбіотичних добавок, може бути дієвим підходом для поліпшення переносимості метформіну.

Метформін та імунна система

Зменшення інтенсивності (мета)запалення

Метформін поліпшує функції мітохондрій у мононуклеарних клітинах периферичної крові в пацієнтів із ЦД 2 типу, що пов'язано з підвищенням фосфорилуванням АМФК, мітофагією та зниженням рівнів активних форм кисню і сироваткових прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-6 (IL-6). Метформін знижує концентрацію компонентів позаклітинної пастки нейтрофілів, еластази, протеїнази-3, гістонів і дволанцюгової ДНК, незалежно від його впливу на глікемію.

Метформін зменшує прозапальну активацію макрофагів *in vitro*, знижує синтез жирних кислот у стимульованих ліпополісахаридом макрофагах кісткового мозку мишей, інгібує інфламасоми в альвеолярних макрофагах. Застосування метформіну на мишачих моделях гострого респіраторного дистрес-синдрому зменшує спричинене ліпополісахаридом і SARS-CoV-2 запалення легень.

Профілактика запального старіння

Метформін розглядають як засіб для пом'якшення згубних наслідків старіння. Він зменшує кількість прозапальних В-клітин у крові літніх пацієнтів (>70 років) із ЦД 2 типу, посилює гуморальну відповідь після вакцинації проти грипу та запобігає появі індукованих віком запальних Т-хелперів-17.

Вплив на імунотуляцію

Туберкульоз

Метформін може сповільнювати прогресування активного туберкульозу та знижувати смертність як у мишей, так і в людей шляхом посилення антимікобактеріальної імунної відповіді хазяїна. Вивчають можливість використання метформіну в пацієнтів із туберкульозом і/або як додатковий препарат до вакцини проти туберкульозу.

Рак

Метформін сприяє зміцненню протипухлинного імунітету шляхом модулювання імунного мікрооточення пухлини в разі плоскоклітинного раку стравоходу людини. Препарат також посилює інфільтрацію і цитотоксичність природних кілерів при плоскоклітинній карциномі голови та ший. Метформін індукує метаболічне перепрограмування печінкових CD8⁺-Т-клітин, що поліпшує ефективність терапії антитілами на мишачих моделях гепатоцелюлярної карциноми.

Розширення показань для призначення метформіну

Метформін має довгу історію застосування як пероральний гіпоглікемічний препарат першого вибору для лікування ЦД 2 типу з високим профілем безпеки. За останнє десятиліття метформін продемонстрував багатообіцяючі ефекти за межами ЦД 2 типу, які зараз досліджують у кількох запланованих і активних клінічних випробуваннях.

Протипухлинний засіб

Ретроспективне обсерваційне дослідження 2005 року показало зниження ризику діагностики раку в людей, які приймають метформін. Згодом було досліджено вплив метформіну на запобігання розвитку та прогресуванню різних видів раку. Перевірка переваг лікування метформіном як монопрепарату або як допоміжного засобу в терапії раку, особливо через його роль у регулюванні протиракового імунітету, очікує на подальші роз'яснення.

Запальні та імунотуляючі захворювання

Дослідження припускають, що метформін можна призначати в разі деяких інфекційних, аутоімунних і гіперзапальних захворювань. Необхідна подальша робота, щоб з'ясувати, чи є модулювання імунної відповіді результатом прямої дії метформіну на різні підгрупи імунних клітин і/або переважно наслідком непрямого впливу препарату на їх мікрооточення (наприклад, поживні речовини, уміст кисню та неімунні клітини).

Старіння

Метформін був запропонований як засіб проти старіння, оскільки він подовжував середню і максимальну тривалість життя в дослідженнях на *C. elegans*, *Drosophila melanogaster*, гризунах і людях. Застосування метформіну асоціювалося зі збільшенням загальної виживаності щодо частоти раку та серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу. Є сподівання, що клінічні випробування MILES (Метформін у дослідженні довголіття) і TAME (Протидія старіння за допомогою метформіну) дадуть більше інформації про позитивний вплив метформіну на здоров'я та тривалість життя людей.

Висновки

Метформін є одним із найпоширеніших ліків в усьому світі, однак механізми, що лежать в основі його терапевтичних ефектів, залишаються не до кінця вивченими. Останні досягнення виявили нові потенційні механізми дії метформіну. Залишається належним чином розглянути, чи змінюється енергетичний обмін клітини у відповідь на низькі концентрації метформіну в печінці, зокрема використовуючи чутливі методи кількісного визначення аденозних нуклеотидів. Необхідно з'ясувати, чи є ці біоенергетичні ефекти унікальним наслідком інгібувальної дії метформіну на комплекс I або на інші мітохондріальні мішені. Крім того, розгляд лізосом як додаткової мішені для органотидів дає змогу зрозуміти нові механізми дії метформіну через сигнальний шлях АМФК.

Довгий час вважали, що цукрознижувальний ефект метформіну пояснюється його виключною дією на печінку, але тепер є переконливі докази, що до його різноманітних клінічних переваг залучені позапечінкові механізми дії, наприклад кишечник і його мікріота.

Метформін має імунотуляючі властивості за різних патологій (таких як рак, гіперзапальні та інфекційні захворювання), у тому числі забезпечує пряму або непряму регуляцію вродженої та адаптивної імунної відповіді хазяїна. Деякі з цих нових ідей із доклінічних досліджень зараз вивчають у клінічних випробуваннях, які розширюють показання до застосування метформіну у разі цілої низки захворювань, а не лише ЦД 2 типу.

M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Aug;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.

Адаптований переклад – к.мед.н. Світлана Опімах



Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

**Розширення ваших
можливостей в лікуванні
цукрового діабету 2 типу¹**

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500¹

Склад: діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем НbA1C.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієта і фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Лікарський засіб СІОФОР® XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР® XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР® XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус.

Противопоказання. 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); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: 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. Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® (із негайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Глінікер 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® XR 500 та Сіофор® XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П. №UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.

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

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023.

UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**