

# Метформін: нові грані та можливості

У вересні 2021 року у Львові відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Доповідь одного зі спікерів заходу – завідувача кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Аліни Мечіславівни Урбанович була присвячена метформіну, а саме – новим можливостям призначення цього препарату, який, на думку багатьох дослідників, нині є найчастіше використовуваним цукрознижувальним лікарським засобом у світі.

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет, цукрознижувальні препарати.

Метформін, чий потужний цукрознижувальний ефект був доведений у процесі численних досліджень, залишається сьогодні препаратом першої лінії в терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Офіційно метформін застосовують у клінічній практиці з 1957 року. Відтоді властивості препарату вивчалися в багатьох випробуваннях, зокрема і щодо його ефективності при інших захворюваннях.

Першим наймасштабнішим дослідженням, в якому було виявлено цукрознижувальну дію препарату і його позитивний вплив на макросудинні ускладнення, стало британське проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ЦД UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) за участю пацієнтів із уперше виявленим ЦД 2 типу. Дослідження було розпочато в 1977 і закінчено в 1997 році. У ньому було виділено кілька напрямів для вирішення низки важливих клінічних завдань. Зокрема, оцінка впливу раннього інтенсивного глікемічного контролю на розвиток і прогресування мікро- і макроангіопатій. Після закінчення UKPDS спостереження за пацієнтами тривало ще впродовж 10 років (UKPDS Post-Trial Monitoring 1997-2007). У журналі The Lancet були опубліковані результати, які свідчили, що використання метформіну для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу сприяє зменшенню

частоти серцевого нападу, інсульту, загальної смертності. Кардіопротекторний ефект метформіну був у 4 рази вищий за такий у разі просто зниження рівня глюкози за допомогою інших препаратів.

Наступним кроком у вивченні препарату була низка досліджень у рамках Програми профілактики діабету DPP (Diabetes Prevention Program) з подальшим DPP Outcomes Study (DPPOS), що тривали з 1996 по 2021 рік. DPP являло собою рандомізоване клінічне дослідження з оцінки втручань, спрямованих на профілактику чи сповільнення розвитку ЦД 2 типу в осіб із групи високого ризику. Результати всіх цих досліджень свідчать про безпеку, ефективність і хорошу переносимість профілактичного застосування метформіну.

Сьогодні ще триває дослідження VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes), в якому вивчається ефективність метформіну при предіабеті, а також кардіоваскулярні властивості препарату.

В усіх згаданих випробуваннях метформін продемонстрував свої позитивні властивості щодо лікування ЦД, предіабету, впливу на інсулінорезистентність (ІР), зниження ризику серцево-судинної смертності та загальної смертності в популяції хворих на ЦД 2 типу. До того ж прийом метформіну стабілізує або знижує масу

тіла, а також не призводить до гіпоглікемії (Holman O.P. et al., 2008). Достатньо добре вивчені й метаболічні ефекти метформіну (Cicero A.F.G. et al., 2021) (табл.).

Метааналіз 40 досліджень (Han Y. et al., 2019), в яких загалом узяли участь понад 10 тис пацієнтів із ЦД та ішемічною хворобою серця (ІХС), показав, що на тлі застосування метформіну відбувалося зниження ризику смертності від усіх причин – на 33%, серцево-судинної смертності – на 19%, розвитку несприятливих серцево-судинних подій – на 17%.

Доведено, що застосування метформіну сприяє первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Результати дослідження D.M. Charytan і співавт. (Charytan D.M. et al., 2019) продемонстрували, що метформін знижує загальну і серцево-судинну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу і хронічною хворобою нирок (ХХН). Як показало 5-річне спостереження, застосування метформіну асоціювалося зі зниженням:

- ризику смертності від усіх причин – на 51%;
- серцево-судинної смерті – на 51%;
- комбінованих серцево-судинних подій – на 33%;
- складних захворювань нирок – на 23% (рис. 1).

Було доведено, що застосування метформіну асоціюється з нижчим ризиком розвитку ниркової недостатності проти інших цукрознижувальних препаратів (ЦЗП). Так, у ретроспективному аналізі реєстра первинної медичної допомоги Великої Британії (Hippisley-Cox et al., 2016), в якому аналізували дані 469 688 пацієнтів, прийом метформіну сприяв зниженню ризику розвитку ниркової недостатності на 59%, якщо порівняти з іншими ЦЗП (глітазон, гліптин, похідні сульфонілсечовини, інсулін тощо).

Відомо також про вплив метформіну на систолічний артеріальний тиск (САТ)



А.М. Урбанович

у пацієнтів із предіабетом та ожирінням. За даними метааналізу 19 рандомізованих досліджень (n=44 989 осіб), застосування метформіну асоціювалося зі зниженням САТ приблизно на 5 мм рт. ст. (Zhou L. et al., 2017). У результаті відбувається зниження ризику серцево-судинних ускладнень – на 14%, інфаркту міокарда (ІМ) – на 13% та інсульту – на 22% (Xie X. et al., 2015).

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження MET-REMODEL за участю 68 нормотензивних пацієнтів з ІХС, предіабетом і/або ІР, прийом метформіну в дозі 2000 мг на добу впродовж 12 міс сприяв зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із предіабетом без супутньої артеріальної гіпертензії (Mohan M. et al., 2018).

Також метформін знижує поширеність і вираженість коронарного атеросклерозу в чоловіків із предіабетом (Goldberg R.V. et al., 2017). Про це свідчать дані довготривалого (14 років) британського дослідження DPPOS, мета якого була оцінити в динаміці індекс коронарного кальцію в пацієнтів із предіабетом.

Серйозним ускладненням ЦД є ретинопатія. Наявні дані свідчать, що застосування метформіну здатне зменшувати ступінь тяжкості ретинопатії в цій когорті пацієнтів (Li Y. et al., 2018). У спостереженні за пацієнтами, які хворіють на ЦД ≥15 років, було показано, що тривале застосування метформіну дає можливість затримати прогресування ретинопатії. Частота виникнення тяжкої ретинопатії в групі метформіну була майже вдвічі менша за таку в групах, в яких учасники приймали інші ЦЗП.

Таблиця. Метаболічні ефекти метформіну і шляхи їх реалізації	
Метаболічні ефекти	Механізми реалізації
Зниження ваги	• Зниження апетиту і збільшення секреції агоністів рецепторів ГПП-1
Антигіперглікемічний	• Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію). • Інгібування глюконеогенезу в печінці: інгібування циклу Кребса і/або окисного фосфорилування через активацію АМФК. • Посилення інсулін-опосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах: активація експресії та переміщення з внутрішньоклітинного пулу GLUT-4
Антиліпідемічний	Збільшення естерифікації СЛЖК та інгібування ліполізу в жировій тканині
Протекторний вплив на β-клітини	Зниження глюкозо- і ліпотоксичності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	Зниження печінкової ІР та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротекторний	• Непрямий ефект: через зниження ІР та зниження рівня ІФР-1. • Прямий ефект: через АМФК-залежний і АМФК-незалежні клітинні шляхи
Кардіопротекторний	• Зниження ваги тіла і поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого часу прийому препарату. • Невизначені серологічні або ендотеліальні фактори, такі як ІАП-1

Примітки: ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; АМФК – аденозинмонофосфат-активована протейкіназа; GLUT-4 – транспортер глюкози типу 4; СЛЖК – середньоланцюгові жирні кислоти; ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1; ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену 1 типу.

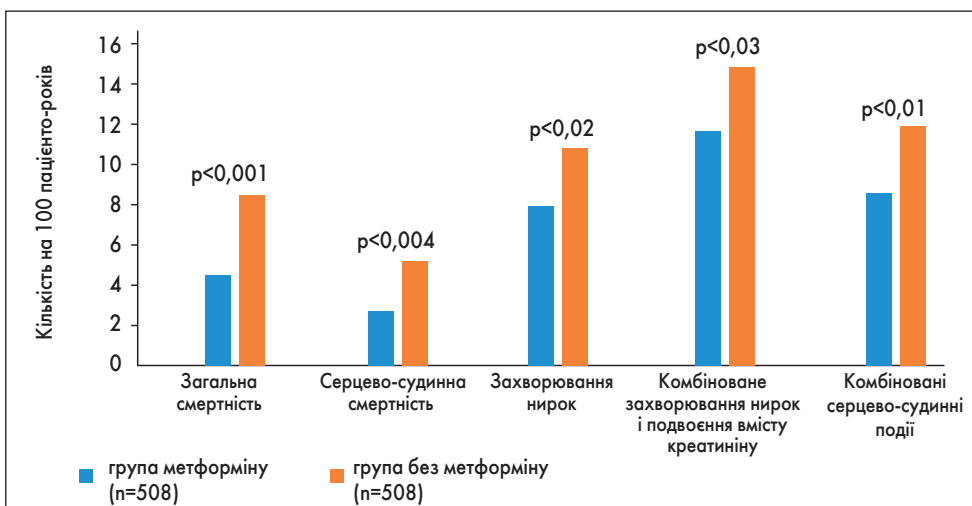


Рис. 1. Вплив метформіну на зниження загальної та серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД і ХХН

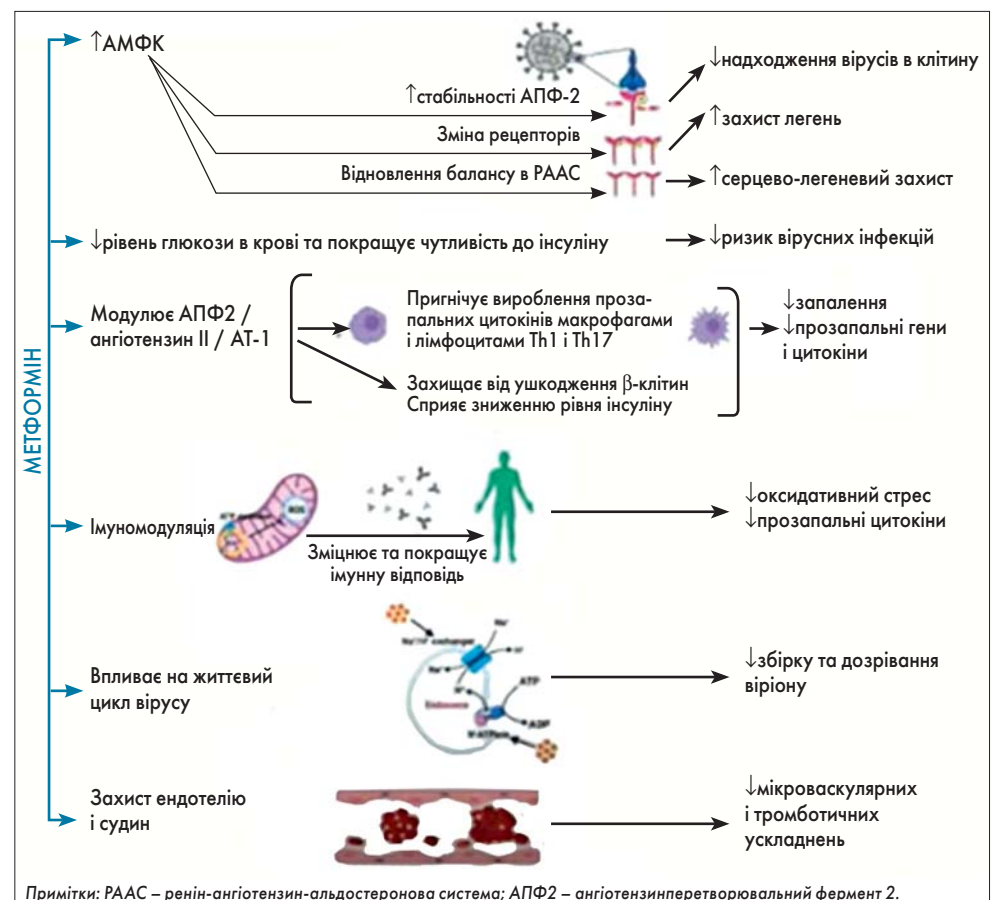


Рис. 2. Терапевтичний потенціал метформіну в лікуванні COVID-19 (Samson Mathews Samue et al., 2021)



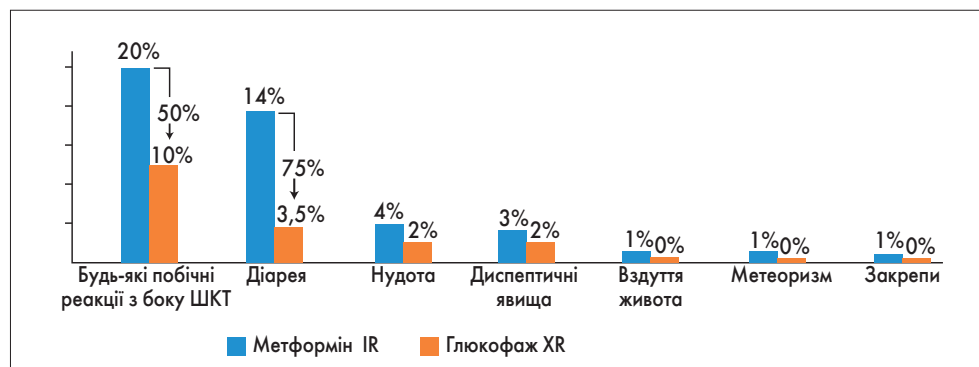


Рис. 3. Переносимість препарату Глюкофаж XR проти метформіну IR

Крім цього виявлено додатковий плейотропний ефект метформіну: він модулює заселення кишечника специфічними бактеріями, підвищує чутливість печінки і жирової тканини до інсуліну (Prattichizzo F. et al., 2018). На тлі прийому препарату збільшується число мікроорганізмів, які продукують слиз, зокрема кишкової бактерії *Akkermansia muciniphila*, яка сприяє підвищенню бар'єрної функції кишечника, обмеженню проникнення ендотоксинів (наприклад, ліпополісахаридів) у кровотік, що зменшує запальні зміни в печінці і жировій тканині, тим самим посилюючи їхню чутливість до інсуліну. Також збільшується число видів, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) (*Butyrivibrio spp*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera spp*). КЛЖК стимулюють протизапальні ефекти і покращують обмінні процеси за допомогою GPR41 і GPR43-опосередкованої активації АМФК в багатьох тканинах. Лактобактерії сприяють вивільненню ГПП з L-клітин за рахунок збільшення апікальної експресії натрійзалежного ко-транспортера глюкози 1-го типу. Знижується число *Fusobacterium nucleatum* і *Firmicutes* (наприклад, *Clostridium perfringens*), що впливає на метаболізм жовчних кислот, знижуючи вміст прозапальних жовчних кислот (дезоксихолевої та тауродезоксихолевої).

Дослідження VA-IMPACT, що, як уже було зазначено, ще триває, було розпочато в 2019 році. У ньому взяли участь 11 медичних центрів у США і 7868 пацієнтів із предіабетом і серйозними супутніми ССЗ. Швидкість клубочкової фільтрації учасників дослідження має становити  $\geq 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Учасники контрольної групи приймають Глюкофаж XR у дозі 2000 мг/добу. Для оцінки первинного результату вивчають показники (час у днях до настання):

- смерті;
- нефатального ІМ;
- інсульту;
- госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії або коронарної ревазуляризації, зумовленої клінічною симптоматикою.

Також вивчають вторинні результати:

- час у днях до настання окремих серцево-судинних наслідків;
- час до розвитку онкологічного захворювання;
- час до розвитку ускладнень діабету.

Результати цього дослідження будуть відомі у 2024 р., коли планується завершити VA-IMPACT.

Сьогодні серйозним викликом для пацієнтів із ЦД є COVID-19. Уже є певна доказова база щодо ефектів метформіну в таких пацієнтів у разі їх захворювання на COVID-19 (Samson M.S. et al., 2021), а саме, що препарату властиві певні імуномодулювальні ефекти, а також здатність впливати на життєвий цикл вірусу (рис. 2).

Також є результати метааналізу 9 досліджень за участю 10 233 пацієнтів із ЦД 2 типу, які хворіли на COVID-19 (Lukito A.A. et al., 2021). Застосування в них метформіну було асоційоване зі зниженням смертності на 36%. Такий ефект реалізується завдяки здатності метформіну знижувати рівні прозапальних цитокінів, що є вкрай важливим за умови розвитку цитокінового шторму.

Одним із представників метформіну на вітчизняному фармацевтичному ринку є Глюкофаж XR (виробництва компанії «Асіно») – єдиний препарат метформіну

в Україні, в інструкції до якого є інформація щодо профілактики розвитку ЦД і предіабету.

Форма XR (extended release; із подовженим вивільненням) була винайдена спеціально для тих пацієнтів, які не переносять звичайні форми метформіну через певні небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На відміну від згаданих форм Глюкофаж XR має значно кращу переносимість (Blonde L. et al., 2004) (рис. 3), що підвищує прихильність пацієнтів до лікування. Ретроспективне обсерваційне дослідження (Donnelly L.A. et al., 2009) оцінювало комплаєнс і глікемічний контроль у хворих на ЦД 2 типу. Наведений аналіз виконаний для 40 пацієнтів, які були переведені з метформіну IR (immediate release із негайним

вивільненням) в порівнянних дозах на прийом Глюкофажу XR, що дало можливість підвищити прихильність до терапії на 30%.

Таким чином, метформін у формі XR виявляє виражений цукрознижувальний і протекторний ефект, а також демонструє високий рівень безпеки застосування. Цінними є дані щодо модуляції запалення та імунної відповіді у хворих на COVID-19 пацієнтів із ЦД, високий ступінь прихильності до лікування препаратом Глюкофаж XR надає додаткові переваги в терапії ЦД 2 типу.

Підготувала **Олена Павлішина**

UA-GLUC-PUB-012022-096

3v

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

60 років клінічного досвіду



Профілактика ЦД 2 типу

## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



UA-GLUC-PUB-012022-096

**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. **Фармакологічна група.** Пероральні гіполіпемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперліпемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіполіпемічного 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 важкого 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, симпозіумах 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