

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. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез білкового 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 антигіперлікемічною 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 сприятливий 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 дієтої терапії 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 дієтої терапії 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 дієтої терапії.

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 днів 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 Сіофору® 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. Зазначай 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 днів 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, алкогалізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, порушення смаку. 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 Бер 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 Бер 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, 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) 60:1586–1593.

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.



Терапія метформіном при ЦД 2 типу: новий погляд в умовах пандемії COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стрімко поширилася в усьому світі, спричинивши безпрецедентний тиск на системи охорони здоров'я більшості країн. Від початку пандемії й дотепер пріоритетна увага вчених і клініцистів прикута до пацієнтів груп ризику, до яких, безумовно, належать особи із супутніми захворюваннями, зокрема хворі на цукровий діабет (ЦД) 1 або 2 типу. При цьому більшість доступних на сьогодні досліджень із вивчення особливостей перебігу COVID-19 у осіб із ЦД фокусуються переважно на ЦД 2 типу – через його високу поширеність у популяції. Наразі відомо, що для пацієнтів із ЦД, з одного боку, характерний тяжчий клінічний перебіг COVID-19, а з іншого – при інфікуванні SARS-CoV-2 у них спостерігається підвищення ризику розвитку гіперглікемії (Lim S. et al., 2021).

Потенційні патофізіологічні механізми, що призводять до розвитку ускладнень і підвищення смертності в інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів із ЦД, включають вплив на гомеостаз глюкози, запалення, порушення імунного статусу, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ураження ендотелію судин і порушення в системі згортання крові (рис. 1). На сьогодні встановлено, що сама по собі наявність ЦД, а також ступінь вираженості гіперглікемії в конкретного пацієнта можуть вважатися тими прогностичними факторами, які незалежно асоціюються з тяжкістю перебігу COVID-19 і підвищеною смертністю (Holman N. et al., 2020; Grasselli G. et al., 2020; Yang J. et al., 2020; Zhu L. et al., 2020). Вагомий внесок у збільшення смертності при COVID-19 також робить наявність у пацієнтів типових ускладнень ЦД (серцево-судинних захворювань, серцева недостатність і хронічна хвороба нирок) (Holman N. et al., 2020; Barron E. et al., 2020).

Слід зазначити, що погіршення глікемічного профілю є типовим ускладненням COVID-19 у пацієнтів із ЦД. Наприклад, у пацієнтів, які потребують інсулінової терапії, інфекція SARS-CoV-2 була асоційована зі швидким збільшенням потреби в уведенні високих доз інсуліну (Wu L. et al., 2020). Зміни потреби в інсуліні, ймовірно, пов'язані з підвищеними рівнями запальних цитокінів (Wu L. et al., 2020; Gianchandani R. et al., 2020). Хоча кетозидоз зазвичай є проблемою, тісно пов'язано з ЦД 1 типу, при COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2 типу також може розвинути кетозидоз. Наприклад, за даними одного систематичного огляду, 77% пацієнтів із COVID-19, у яких виник кетозидоз, мали ЦД 2 типу (Pal R. et al., 2020).

Виявлено, що в людських моноцитах підвищені рівні глюкози безпосередньо посилюють реплікацію SARS-CoV-2, і гліколіз підтримує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом продукції мітохондріальних АФК й активації індукованого гіпоксией фактора 1α (Codo A.C. et al., 2020). Тому гіперглікемія може сприяти проліферації вірусу. Крім того, множинний регресивний аналіз продемонстрував, що рівень HbA_{1c} є незалежним предиктором активності NK-клітин у пацієнтів із ЦД 2 типу (Kim J.H. et al., 2019). В осіб із порушеною толерантністю до глюкози чи ЦД відзначається знижена активність NK-клітин, і це також може пояснювати, чому хворі на ЦД мають більшу сприйнятливість до COVID-19 і гірший прогноз порівняно з особами без ЦД.

Отже, під час пандемії COVID-19 суворий контроль рівнів глюкози крові та профілактика ускладнень ЦД можуть мати вирішальне значення для запобігання тяжкому клінічному перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД. В умовах пандемії COVID-19 пацієнти повинні бути обізнані, що при цій інфекції рівні глюкози в крові можуть збільшуватися, й тому вони мають суворо дотримуватися клінічних рекомендацій щодо лікування ЦД.

в пацієнтів із ЦД та COVID-19 слід бути готовим до розвитку гострої гіперглікемії (яка може бути посилена асоційованою із запаленням інсулінорезистентністю), лікарі стикаються з необхідністю ефективно та швидко забезпечити належний глікемічний контроль. При виборі лікарських засобів слід насамперед керуватися їхньою передбачуваною ефективністю та потенційними чи фактично наявними побічними ефектами. Пацієнтам із ЦД та коронавірусною інфекцією, які перебувають у важкому/критичному стані, рекомендується інсулінолікування: показано, що оптимальний контроль глікемії з інфузійним введенням інсуліну статистично достовірно знижував рівні запальних цитокінів і полегшував перебіг COVID-19 у цієї категорії хворих (Sardu C. et al., 2020). Пацієнтам із легким і середньотяжким перебігом COVID-19 може бути рекомендоване (Drucker D.J., 2020) застосування інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) й аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), оскільки ці препарати мають доведений ефект зменшення рівня глюкози крові в умовах як амбулаторного, так і стаціонарного лікування. Проте наразі недостатньо даних, які підтримували б застосування цих засобів замість інсуліну у хворих на ЦД 2 типу з тяжким перебігом COVID-19, які перебувають у критичному стані. У неінфікованих пацієнтів із ЦД 2 типу, які перебувають в умовах високого ризику інфікування, в амбулаторних пацієнтів із легким перебігом COVID-19, а також у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19 рекомендується продовжувати пероральну терапію метформіном (рис. 2).

Як відомо, метформін рекомендований для застосування як препарат першої лінії в настановах Американської діабетологічної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і дуже широко використовується в лікуванні хворих на ЦД 2 типу. У доклінічних дослідженнях було продемонстровано протизапальні властивості метформіну, а також його здатність знижувати рівні біомаркерів запалення, що циркулюють у крові, в осіб із ЦД 2 типу (Cameron A.R. et al., 2016). У дослідженні Р. Лю та співавт. (2020), у ході якого порівнювали результати лікування в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу (середній вік – 64 роки, 53% – чоловіки), котрі отримували метформін (n=104) або не приймали цей препарат (n=179), внутрішньолікарняна смертність була достовірно нижчою в групі хворих, яких лікували метформіном (2,9% порівняно з 12,3%; p=0,01). Утім, варто визнати, що в цьому дослідженні могла бути систематична помилка відбору, оскільки пацієнти з тяжкими респіраторними проблемами просто не могли отримувати лікування метформіном, адже цей препарат приймається перорально. Проте зовсім нещодавно в розпорядженні клініцистів з'явилися нові, вагомші дані, які надали важливі аргументи на користь здатності метформіну знижувати смертність пацієнтів із ЦД при COVID-19 і полегшувати клінічний перебіг цього небезпечного захворювання.

Результати метааналізу

Наприкінці липня цього року на сторінках авторитетного спеціалізованого видання Diabetes Research and Clinical Practice Journal було представлено результати метааналізу

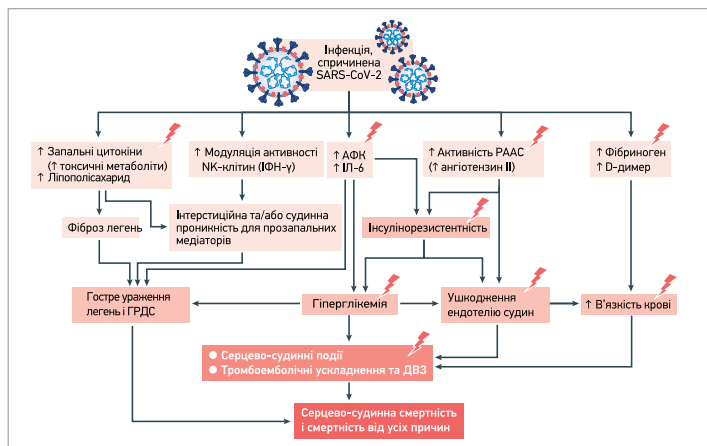


Рис. 1. Потенційні патогенетичні механізми в пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 (адаптовано за Lim S. et al., 2021)

Примітки. «Блискавками» позначені механізми, посилені в пацієнтів із ЦД 2 типу. Інфекція SARS-CoV-2 може призводити до підвищення рівнів запальних медіаторів у крові (в тому числі ліпополісахаридів, запальних цитокінів і токсичних метаболітів), а модуляція активності природних кілерів (NK-клітин) і продукції IFN-γ – підвищувати інтерстиційну та/або судинну проникність для медіаторів запалення. Крім того, спричинена SARS-CoV-2 інфекція призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК), яка пов'язана з розвитком фіброзу легень, гострою ушкодженням легеневої паренхіми та гострою респіраторною дистрес-синдромом (ГРДС). Продукція АФК та вірусна активація РААС (шляхом збільшення експресії ангіотензину II) зумовлюють інсулінорезистентність, гіперглікемію й ушкодження ендотелію судин – патологічні процеси, які в сукупності спричиняють розвиток серцево-судинних подій, тромбоемболічних ускладнень і дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Інфекція також зумовлює підвищення рівнів фібриногену та D-димеру, що призводить до збільшення в'язкості крові й асоціюється із серцево-судинними подіями, тромбоемболічними ускладненнями та ДВЗ.

Розширені дозування	Неінфіковані пацієнти з ЦД 2 типу в середній, де поширення COVID-19	Амбулаторні пацієнти з легким перебігом	Госпіталізовані пацієнти із середньотяжким перебігом	Госпіталізовані пацієнти з тяжким перебігом (лікування у ВІТ)
	Інсулін Метформін ТЗД	Інсулін Інгібітори ДПП-4 Метформін Аналоги ГПП-1	Інсулін Інгібітори ДПП-4 Метформін Аналоги ГПП-1	Інсулін Інгібітори ДПП-4
Моніть застосування в амбулаторії	Сульфонілсечовина Інгібітори H3KГ-2	Сульфонілсечовина Інгібітори H3KГ-2 ТЗД Інгібітори α-глюкозидази	Сульфонілсечовина Інгібітори α-глюкозидази	Метформін GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors
	Не рекомендовано	Не рекомендовано	ТЗД Інгібітори H3KГ-2	ТЗД Інгібітори H3KГ-2

Рис. 2. Застосування протидіабетичних препаратів у пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 (адаптовано за Lim S. et al., 2021)

Примітки. ТЗД – тіазолідініони; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; H3KГ-2 – натрійзалежний коотранспортер глюкози 2 типу.

17 досліджень з оцінки впливу лікування метформіном на захворюваність і смертність пацієнтів із ЦД від COVID-19 (Yang W. et al., 2021). У базис даних PubMed, Embase та CNKI (China National Knowledge Infrastructure) автори метааналізу виконали пошук релевантних наукових публікацій за період із 2019 р. по 6 червня 2021 р., які стосувалися впливу метформіну на перебіг COVID-19 у пацієнтів із ЦД (як пошукові терміни використовувалися слова «метформін», «діабет» і «COVID-19»). Також аналізувалися першоджерела, вказані в списках літератури таких публікацій. Оцінка придатності до включення в метааналіз досліджень проводилася на підставі їхньої відповідності таким критеріям:

- оцінка впливу метформіну на перебіг COVID-19 у пацієнтів із ЦД;
- включення даних, достатніх для розрахунку відношення ризику (ВР) і 95% довірчих інтервалів (ДІ);
- публікація дослідження англійською мовою.

Після пошуку, скринінгу й оцінки придатності знайдених публікацій і підсумку до цього метааналізу було включено 17 досліджень, участь у яких загалом узяли 20 719 пацієнтів із ЦД, яким було діагностовано COVID-19.

Аналіз результатів цих досліджень засвідчив, що лікування метформіном асоціювалося з достовірним зниженням смертності та тяжкості перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД (ВР 0,64; 95% ДІ 0,51-0,79 для смертності; ВР 0,81; 95% ДІ 0,66-0,99 для тяжкості).

Також автори провели аналіз чутливості, який не виявив впливу якогось окремого дослідження на загальні результати метааналізу, а отже, вони можуть вважатися статистично надійними. Для оцінки систематичних помилок, пов'язаних із переважною публікацією позитивних результатів досліджень, автори метааналізу виконали тест Бетта: він не виявив доказів упередженості відібраних літературних джерел (p=0,064 для смертності та p=0,827 для тяжкості перебігу).

Отже, результати цього метааналізу в сукупності з накопиченими наразі даними попередніх досліджень вказують, що терапія метформіном справді може принести користь пацієнтам із ЦД 2 типу та COVID-19 – з огляду на показники як тяжкості перебігу COVID-19, так і смертності.

Підготувала Вікторія Новакова