

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 продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеносинтезу 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 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. Глінікер 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. 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® 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.



Метформін у разі цукрового діабету 2 типу та хронічної хвороби нирок

Метформін є пероральним цукрознижувальним препаратом (ПЦЗП) першого ряду при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу, який використовують понад 60 років. Відсутність даних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і повідомлень про лактоацидоз викликали занепокоєння щодо його використання в пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Зі збільшенням кількості реальних доказів, що підтверджують його безпеку для пацієнтів із широким діапазоном функції нирок, у 2016 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) звернулося до виробника з проханням змінити етикетку, дозволивши використовувати метформін пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 30-60 мл/хв/1,73 м².

Метформін має цукрознижувальну, інсулінозберігальну, протизапальну та протифібротичну дію з органопротекторними ефектами. У 2018 р. метааналіз 40 досліджень, що включав 1 млн пацієнтів, повідомив про зниження ризику серцево-судинних захворювань, смерті від усіх причин і серцево-судинних подій на 20-40% у разі застосування метформіну. У ретроспективній когорті з 10 426 пацієнтів із ЦД 2 типу користувачі метформіну мали на 35% нижчий ризик смерті від усіх причин і термінальної стадії ниркової недостатності (ТНН), особливо при ШКФ ≥ 30 -45 мл/хв/1,73 м².

У практичних рекомендаціях щодо покращення глобальних результатів у разі захворювань нирок (The Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) функція нирок класифікована за ШКФ (мл/хв/1,73 м²):

- G1: ≥ 90 ;
- G2: 60-89;
- G3a: 45-59;
- G3b: 30-44;
- G4: 15-29;
- G5: < 15 .

Метформін, який виводиться переважно нирками, пригнічує мітохондріальний дихальний ланцюг із теоретичним ризиком посилення лактоацидозу, особливо в умовах гіпоксії з посиленням анаеробного метаболізму, збільшенням продукції лактату при сепсисі та/або зниженням ниркового кліренсу. У 2020 р. експерти рекомендували продовжити прийом метформіну в пацієнтів із ШКФ-G3 шляхом зменшення максимальної дози вдвічі та збільшення частоти моніторингу ШКФ у пацієнтів із ШКФ-G3b.

ТНН, пов'язана з діабетом, є величезним тягарем для охорони здоров'я та потребує доказів щодо безпеки й ефективності метформіну як недорогого препарату для можливої нефропротекції. Реальні докази з використанням інформаційних баз даних, проаналізованих за відповідними методологіями, дають важливу інформацію.

У цьому дослідженні було оцінено переваги та ризики застосування метформіну в пацієнтів зі зниженою (ШКФ-G3/G4) порівняно зі збереженою (ШКФ-G1/G2) функцією нирок і ризиком лактоацидозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Реєстр HKDSD включав дані про відпуск ліків, пов'язаних із діабетом, включаючи назву, дозу, частоту, тривалість (дні), а також дати початку та закінчення з 2000 по 2019 р. Усі ліки були закодовані відповідно до Анатомічно-терапевтичного хімічного коду АТС (Anatomical Therapeutic Chemical code), включаючи метформін, інсулін, інші ПЦЗП (похідні сульфонілсечовини, тiazолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори α -глюкозидази, антагоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу), статини й інгібітори ренін-ангіотензинової системи. Композиції з фіксованими дозами враховувались як два різні препарати на основі активного інгредієнта. Оцінка впливу метформіну й інших препаратів ґрунтувалася на датах початку та закінчення записів про відпуск ліків протягом кожного року спостереження для кожного пацієнта. Був розрахований час впливу метформіну на основі періоду дозування в кожному році та середнього часу впливу, вираженого проти загального часу спостереження. Також була розрахована середня добова доза метформіну для кожного пацієнта на основі середньої добової дози, призначеної протягом періоду спостереження.

Базові характеристики включали клінічні та лабораторні дані, включаючи соціально-демографічний профіль, історію раку, артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, HbA_{1c}, ліпиди (тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів низької та високої щільності, загальний холестерин), співвідношення альбумін/креатинін сечі та ШКФ.

РЕЗУЛЬТАТИ

У загальній когорті реєстру HKDSD, яка включала 753 374 пацієнтів із діабетом у 2019 р., на момент включення:

- 20,4% пацієнтів мали ШКФ-G3;
- 3,3% – ШКФ-G4;
- 1,8% – ШКФ-G5.

На початковому етапі 83 881 пацієнт (86,8%) мали ШКФ-G1/G2, 8762 (9,1%) – ШКФ-G3a, 3051 (3,2%) – ШКФ-G3b та 949 (1,0%) – ШКФ-G4. Відповідно, частки споживачів метформіну становили 95,1; 81,9; 53,8 та 20,8%. Під час подальшого спостереження були 88 771 користувач (91,9%) нового метформіну та 7872 (8,1%) – інших ПЦЗП. Нові користувачі метформіну мали меншу тривалість діабету та рідше отримували лікування сульфонілсечовиною й інгібіторами ренін-ангіотензинової системи, ніж інші користувачі ПЦЗП.

Застосування метформіну та ризик ТНН

Рівень захворюваності на ТНН у тих, хто застосовував метформін, порівняно з користувачами інших ПЦЗП становив 2,8 проти 22,4 випадку, при цьому використання метформіну асоціювалося зі зниженим ризиком ТНН у всіх категоріях ШКФ. В аналізі середня добова доза метформіну, зважена за часом, була нелінійно пов'язана з ТНН і становила 1000 мг у ШКФ-G1/G2, 850 мг у ШКФ-G3a, 650 мг у ШКФ-G3b та 500 мг у ШКФ-G4.

Застосування метформіну й лактоацидоз

14 766 пацієнтів (13 967 споживачів метформіну та 799 пацієнтів, які не приймали метформін) спостерігали в середньому протягом 9,6 \pm 4,1 року. Споживачі метформіну мали меншу тривалість діабету, вищі ІМТ і ШКФ, а також нижче співвідношення альбумін/креатинін сечі, ніж ті, хто не отримував метформін. Було зареєстровано 77 випадків лактоацидозу, в тому числі 59 у 13 967 споживачів метформіну та 18 у 799 осіб, які не приймали метформін. Споживачі метформіну мали нижчу частоту лактоацидозу, ніж ті, хто не отримував метформін. Застосування метформіну було пов'язане зі зниженням ризику лактоацидозу. Серед споживачів метформіну не було різниці в частоті лактоацидозу між ШКФ-G1/G2 та ШКФ-G3/G4.

Використання метформіну, ризик смертності від усіх причин і ризик серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ)

Загальні показники смертності від усіх причин і МАСЕ у споживачів нового метформіну порівняно з іншими користувачами ПЦЗП становили 14,6 проти 65,1 та 7,2 проти 16,0 випадку відповідно. Застосування метформіну було пов'язане зі зниженням або нейтральним ризиком смерті від усіх причин. Залежність дози метформіну була нелінійною зі смертністю від усіх причин у ШКФ-G1/G2, ШКФ-G3a та ШКФ-G3b, але не в ШКФ-G4. Для МАСЕ нелінійність спостерігалася для ШКФ-G1/G2 та ШКФ-G4, але не для ШКФ-G3a та ШКФ-G3b.

ВИСНОВКИ

У реальній практиці застосування метформіну було пов'язане зі зниженим ризиком розвитку ТНН і лактоацидозу в пацієнтів із ЦД 2 типу з хронічною нирковою недостатністю. Ці реальні докази підкреслюють основні переваги та безпеку використання метформіну до ШКФ 30 мл/хв/1,73 м² і, можливо, навіть 15 мл/хв/1,73 м², наголошуючи на важливості корегування дози та частого моніторингу ШКФ. Також важливим результатом є те, що метформін значно знижував ризик серйозних серцево-судинних подій і загальну смертність у цій популяції хворих.

За матеріалами: Yang A., et al. Attenuated risk association of end-stage kidney disease with metformin in type 2 diabetes with eGFR categories 1-4. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Sep 13; 15 (9): 1140.

Підготувала **Олена Костюк**