

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН... — ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²



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 глікогенолізу та гліколізу;
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 транспортерів 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 продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

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.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, ниркова недостатність помірного (стадія IIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²). 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 або 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, металевий присмак у роті, метеоризм. 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.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затвердженої наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор.

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



Метформін знижує ризик раку в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) 2 типу та злоякісних новоутворень зростає в усьому світі. Відомо, що діабет асоціюється з підвищеним ризиком багатьох типів раку. За даними Американської діабетичної асоціації (ADA), наявність ЦД 2 типу значно збільшує ризик раку печінки, підшлункової залози, товстої та прямої кишки, ендометрію, грудної залози та сечового міхура. З іншого боку, у багатьох дослідженнях спостерігали підвищену ймовірність розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів з уперше діагнованим раком, що свідчить про двосторонній зв'язок між цими патологіями.

Рак і ЦД 2 типу мають низку спільних факторів ризику, як-от: вік, ожиріння, низький рівень фізичної активності, нераціональне харчування та інші ознаки нездорового способу життя. Вважається, що підвищений ризик раку в пацієнтів із ЦД 2 типу пов'язаний з інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та збільшеними рівнями інсуліноподібного фактора росту (IGF), властивими діабету.

Метформін є найбільш застосовуваним пероральним гіпоглікемічним препаратом і рекомендується як перша лінія терапії ЦД 2 типу. Протидіабетичний вплив метформіну зумовлений зменшенням інсулінорезистентності та рівнів глюкози плазми натще, проте механізм його дії є значно складнішим і до кінця не вивчений. В експериментальних, епідеміологічних і клінічних дослідженнях була виявлена здатність метформіну попереджувати рак або знижувати ризик його розвитку, що привернуло увагу до потенційних антиканцерогенних ефектів препарату. Протипухлинна активність метформіну забезпечується, ймовірно, індукуванням AMPK (протеїнкінази, що активується аденозинмонофосфатом) та пригніченням mTORC1 (комплексу 1 мішені рапаміцину ссавців).

Нові дані щодо протипухлинної дії метформіну нещодавно отримали Н.І. Kim і співавт. [1]. Для аналізу автори використали базу даних пацієнтів із ЦД 2 типу – учасників багатоконтрольного проспективного дослідження KNDP, що проводилось у 2006-2014 рр. Серед 1918 пацієнтів, включених у дослідження, 1583 приймали метформін. Контрольну групу становили 335 хворих, які цей препарат не отримували. Середній вік учасників на момент реєстрації становив 55 років, приблизно половина пацієнтів мали надмірну вагу або ожиріння.

Протягом періоду спостереження (у середньому 5,6 року) злоякісні новоутворення розвинулись у 7,6% пацієнтів групи метформіну та у 12,5% хворих контрольної групи, що відповідало захворюваності 13,2 vs 21,8 на 1000 пацієнтів на рік ($p=0,004$).

Важливо, що у хворих, які лікувалися метформіном, зниження ризику було статистично значимим і після поправки на численні супутні фактори – демографічні характеристики (вік, стать, тривалість діабету, рівень доходу, куріння), метаболічні параметри (індекс маси тіла, HbA1c, глюкоза плазми натще, індекс інсулінорезистентності НОМА, артеріальний тиск, ліпідний профіль), ускладнення діабету та супутнє лікування іншими протидіабетичними препаратами (зниження ризику на 49%; $p=0,006$). Кумулятивна ймовірність розвитку раку залежно від застосування метформіну та з урахуванням вищезазначених факторів представлена на рисунку.

Аналіз підгруп пацієнтів засвідчив, що найнижчий ризик раку при лікуванні метформіном спостерігався в чоловіків, пацієнтів віком <65 років, хворих із тривалістю ЦД 2 типу <5 років, осіб без надмірної ваги (індекс маси тіла <25,0 кг/м²), некурців (курців у минулому або таких, які ніколи не курили) і пацієнтів з оптимальним контролем глікемії (HbA1c <7%).

При ЦД 2 типу інсулінорезистентність і гіперглікемія можуть безпосередньо або опосередковано сприяти злоякісній трансформації. Інсулін у високих концентраціях набуває ролі фактора росту: він стимулює інсулінові рецептори на поверхні пухлинних клітин і запускає сигнальні шляхи, залучені в мітогенез і виживання клітин. Інсулін у таких умовах діє як промотор IGF, що захищає клітини від апоптотичних стимулів, а також як активатор хронічного запалення,

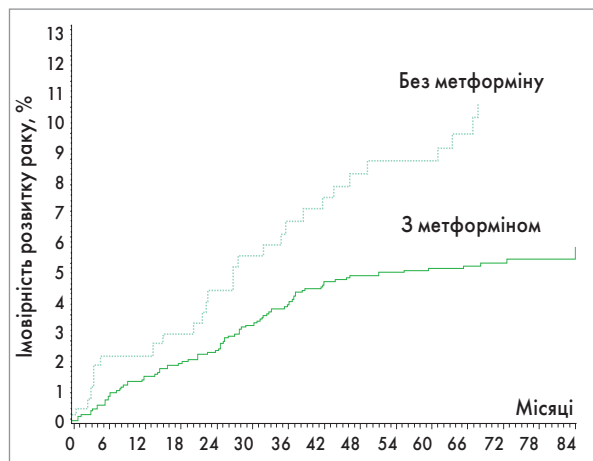


Рис. Кумулятивна ймовірність розвитку раку залежно від застосування метформіну

яке може ініціювати розвиток і підтримувати прогресування раку. Крім того, гіперінсулінемія створює для пухлини багате на поживні речовини середовище, сприятливе для прогресування.

Попередні дослідження свідчать, що серед протидіабетичних препаратів інсулін і похідні сульфонілсечовини (ПСС) можуть підвищувати ризик розвитку раку внаслідок активації сигнального шляху IGF-1. Проте ризик, пов'язаний з цими препаратами, не є остаточно доведеним через методологічні обмеження і неузгодженість результатів досліджень.

При цьому на користь протипухлинної дії метформіну вказують дані численних досліджень і метааналізів. Зокрема, метааналіз 11 спостережних когортних досліджень, 3 рандомізованих контрольованих досліджень і 10 досліджень типу «випадок – контроль» показав значне зниження ризику раку у хворих, які застосовували метформін (відносний ризик 0,67 для злоякісних новоутворень усіх локалізацій) [2]. У ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів із ЦД 2 типу розділили на 4 групи терапії: інсулін, монотерапія метформіном або ПСС чи комбінована терапія (метформін + ПСС). Порівняно з монотерапією метформіном відносний ризик раку з поправкою на супутні фактори для комбінації метформін + ПСС, монотерапії ПСС та схем на основі інсуліну становив 1,08, 1,36 та 1,42 відповідно. Додавання метформіну до інсуліну або ПСС майже вдвічі зменшувало надмірний ризик розвитку раку [3]. В іншому когортному дослідженні рак був діагнований у 7,3% пацієнтів, які лікувалися метформіном, і в 11,6% хворих, які не приймали цей препарат, при цьому середній час до розвитку раку становив 3,5 і 2,6 року відповідно. Ризик розвитку раку у хворих групи метформіну значно знижувався (відносний ризик 0,63; $p<0,001$) після поправки на стать, вік, індекс маси тіла, HbA1c, куріння та застосування супутніх препаратів [4]. У метааналізі лікування метформіном асоціювалося зі зниженням ризику раку передміхурової залози та раку грудної залози на 8 та 13% відповідно [5].

У ретроспективному когортному дослідженні попереднє лікування метформіном покращувало виживаність пацієнтів із діагнованим раком. У хворих на діабет, які отримували монотерапію метформіном протягом принаймні 90 днів до діагностування раку, загальна смертність була значно нижчою порівняно з такою в учасників, які не використовували цей препарат (відносний ризик 0,85) [6]. У проспективному когортному дослідженні за участю 1353 пацієнтів із ЦД 2 типу лікування метформіном асоціювалося зі зниженням канцер-специфічної смертності на 57% [7]. Рандомізоване дослідження продемонструвало захисний ефект

метформіну проти раку: після 1 міс лікування в пацієнтів без діабету відзначали меншу кількість абераційних крип у прямій кишці (сурогатний маркер раку) і нижчий індекс проліферації Ki67 [8].

Для пояснення зв'язку між лікуванням метформіном і зниженим ризиком розвитку та прогресування раку запропоновано низку інсулінозалежних і незалежних механізмів. Метформін знижує сироваткові рівні інсуліну та IGF-1 і в такий спосіб зменшує активність стимулів, що сприяють росту пухлинних клітин [9]. Препарат активує сигнальний шлях печінкової серин-треонінової кінази B1/AMPK, що пригнічує комплекс mTORC1, який відіграє важливу роль у метаболізмі, рості та проліферації пухлинних клітин [10, 11]. Метформін також ініціює AMPK-залежну зупинку клітинного циклу шляхом фосфорилування p53 [12]. Ще одним потенційним механізмом є доведена здатність метформіну зменшувати хронічне запалення – важливий фактор ініціації та прогресування канцерогенезу [13].

Крім вищезазначених змін метаболізму, метформін може регулювати клітинний цикл шляхом взаємодії з класичними онкогенами та пухлинними супресорами. Наприклад, було продемонстровано, що метформін зумовлює AMPK-залежну знижувальну регуляцію c-MYC у клітинних лініях раку грудної залози. Цей ефект опосередковується підвищеною експресією miR-33a (мікроРНК, яка зв'язується з регіоном 3'UTR c-MYC) унаслідок підвищення активності ферменту РНКазы III Dicer у відповідь на лікування метформіном. Модуляція Dicer під дією зазначеного препарату має особливу значимість, оскільки низькі рівні цього ферменту асоціюються з несприятливим прогнозом при раку яєчників, грудної залози та легень [14].

Отже, з'являється все більше досліджень, що підтверджують захисну роль метформіну щодо розвитку різних злоякісних пухлин, зокрема гепатоцелюлярної карциноми, колоректального раку, раку шлунка і стравоходу, як у пацієнтів із ЦД 2 типу, так і в осіб з нормальним обміном глюкози [14]. Здатність метформіну змінювати метаболізм пухлинних клітин і взаємодіяти з різноманітними метаболічними шляхами свідчить про те, що цей препарат може бути ефективним у запобіганні розвитку та уповільненні прогресування різних типів раку.

Література

- Kim H.J. et al. Metformin reduces the risk of cancer in patients with type 2 diabetes: An analysis based on the Korean National Diabetes Program Cohort. *Medicine* (Baltimore). 2018 Feb; 97(8): e0036.
- Noto H. et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33411.
- Currie C.J. et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-77.
- Libby G. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-5.
- Soranna D. et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012; 17: 813-22.
- Currie C.J. et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012; 35: 299-304.
- Landman G.W. et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33: 322-6.
- Hosono K. et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1077-83.
- Goodwin P.J. et al. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 501-5.
- Viollet B. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *ClinSci (Lond)* 2012; 122: 253-70.
- Dowling R.J., et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10804-12.
- Ben Sahra I. et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res* 2011; 71: 4366-72.
- Grisouard J. et al. Targeting AMP-activated protein kinase in adipocytes to modulate obesity-related adipokine production associated with insulin resistance and breast cancer cell proliferation. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 16.
- Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015 Nov 1; 471 (3): 307-22.

Підготував **Олексій Терещенко**

