

Метформін і жіноче здоров'я: огляд літератури

Метформін – найбільш застосовуваний пероральний антигіперглікемічний препарат, що за відсутності протипоказань має призначатися в 1-й лінії терапії всім пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. У жінок без ЦД метформін широко використовується для ведення інсулінорезистентності й інших метаболічних порушень при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), а також для покращення овуляції при СПКЯ. Метформін також є ефективним і безпечним у лікуванні гестаційного діабету, особливо в жінок із надмірною масою тіла й ожирінням. Нещодавно були отримані епідеміологічні та клінічні дані про те, що метформін є ефективним протипухлинним препаратом при жіночих новоутвореннях, залежних від інсулінорезистентності.

Механізм дії метформіну при СПКЯ

СПКЯ є найпоширенішим ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку. Симптоми СПКЯ включають розлади менструального циклу і прояви гіперандрогенії (гірсутизм, акне, алопеція), що супроводжуються порушенням фертильності, ожирінням і психологічними проблемами. Зокрема, СПКЯ є причиною ановуляторного безпліддя у 80-90% жінок. СПКЯ також асоціюється з підвищенням ризику розвитку ЦД 2 типу, метаболічного синдрому та раку ендометрія (Sivalingam V.N. et al., 2014).

Метформін чинить позитивний вплив на органи і тканини, задіяні в розвитку метаболічних і репродуктивних порушень при СПКЯ, зокрема на печінку, скелетні м'язи, жирову тканину та яєчники (Sam S., Ehrmann D.A., 2017). Метформін зменшує продукцію глюкози в печінці за допомогою як залежних від аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) механізмів, так і АМРК-незалежним шляхом. У жировій тканині метформін пригнічує ліполіз, модулює секрецію адипокінів і зменшує ліпогенез. У скелетних м'язах метформін посилює базальне й інсулін-опосередковане захоплення глюкози, імовірно, через зменшення глюको- і ліпотоксичності. У яєчниках метформін чинить прямі й опосередковані ефекти, які реалізуються зменшенням продукції андрогенів.

Вплив метформіну на клінічні прояви СПКЯ

Характерними проявами СПКЯ є гіперінсулінемія й інсулінорезистентність. Лікування жінок із СПКЯ метформіном протягом 6-12 міс асоціювалося з покращенням чутливості периферичних тканин до інсуліну (Diamanti-Kandarakis E. et al., 1998; Palomba S. et al., 2007). Метааналіз 38 досліджень за участю жінок із СПКЯ показав, що метформін зменшує рівні інсуліну натще (Tang T. et al., 2012).

У пацієнток із СПКЯ метформін зменшує рівні тестостерону на 20-25%; цей ефект може бути більш вираженим в осіб без ожиріння (McCartney C.R., Marshall J.C., 2016). Зниження тестостерону відзначається вже через 48 год від початку лікування метформіном, ще до відчутних змін інсулінорезистентності й інших метаболічних параметрів. У деяких дослідженнях за участю жінок із СПКЯ метформін знижував рівні тестостерону попри відсутність покращення інсулінорезистентності (Pau C.T. et al., 2014). Дослідження на культурі текальних клітин яєчників дозволили встановити, що метформін чинить прямий інгібіторний ефект на стероїдогенез у яєчниках шляхом пригнічення мітохондріального комплексу I (Hirsch A. et al., 2012).

Кокранівський огляд з метааналізом рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав, що метформін може покращувати регулярність менструального циклу в жінок із СПКЯ (Tang T. et al., 2012). За даними цього ж огляду, метформін підвищував частоту клінічних вагітностей, не впливаючи на частоту живонародження. Утім, у нещодавньому огляді, що охопив 4227 пацієнток із СПКЯ, лікування метформіном асоціювалося з покращенням частоти живонародження порівняно з плацебо (Balen A.H. et al., 2016).

Сучасні настанови з ведення СПКЯ рекомендують лікування метформіном жінкам із порушеною толерантністю до глюкози або ЦД 2 типу, які не відповідають на зміну способу життя (Legro R.S. et al., 2013). Жінки із СПКЯ і порушеною толерантністю до глюкози мають дуже високий ризик розвитку діабету, тож профілактичне призначення метформіну цій категорії пацієнток є цілком обґрунтованим.

На відміну від більшості протидіабетичних препаратів метформін не асоціюється з підвищенням маси тіла і навіть може її зменшувати. Метааналіз 9 клінічних

досліджень (493 пацієнти) показав, що метформін у поєднанні зі зміною способу життя значно ефективніше зменшує індекс маси тіла порівняно з тільки зміною способу життя (Naderpoor N. et al., 2015). Додавання метформіну до низькокалорійної дієти сприяло зниженню маси тіла та перерозподілу жиру (зменшенню частки абдомінального жиру) (Pasquali R. et al., 2000).

Метформін під час вагітності

Незважаючи на те що метформін проходить крізь плаценту і створює однакові плазмові концентрації в матері та плода, він є безпечним для застосування під час вагітності (категорія В за класифікацією FDA). З іншого боку, гіперглікемія у вагітної є доведеним фактором ризику вроджених аномалій, тому метформін доцільно застосовувати для лікування гестаційного діабету.

У дослідженні J.A. Rowan і співавт. (2008) жінок із гестаційним діабетом (n=751) рандомізували для терапії метформіном або інсуліном. Лікування метформіном добре переносилося, гастроінтестинальні небажані реакції були причиною відміни препарату тільки в 1,9% пацієнток. За первинною кінцевою точкою, яка включала неонатальну гіпоглікемію <2,6 ммоль/л, респіраторний дистрес, оцінку за Апгар <7 і передчасні пологи, групи суттєво не відрізнялися. Проте частота більш тяжкої гіпоглікемії (<1,6 ммоль/л) була значно нижчою в групі метформіну. Лікування метформіном добре сприймалося пацієнтками: 76,6% жінок виявили бажання приймати метформін протягом наступної вагітності. Метформін також асоціювався з менш вираженим набором ваги під час вагітності (в середньому 0,4 vs 2,0 кг у групі інсуліну; p<0,001).

Метааналіз досліджень за участю жінок із СПКЯ показав, що лікування метформіном асоціювалося зі зниженням ризику вроджених аномалій на 14% (Cassina M. et al., 2014).

Нещодавній метааналіз підтвердив безпеку застосування метформіну як 1-ї лінії терапії гестаційного діабету (на додаток до дієтичних втручань), а також перевагу метформіну над іншим єдиним пероральним цукрознижувальним препаратом, схваленим для використання під час вагітності, – глібенкламідом (Balsells M. et al., 2015).

Більшість жінок із ЦД 2 типу, діагностованим до вагітності, потребують продовження лікування метформіном під час вагітності для підтримання глікемічного контролю (особливо в III триместрі, коли відбувається фізіологічне підвищення інсулінорезистентності). За даними Hughes і Rowan (2006), лікування метформіном у жінок із прегестаційним ЦД 2 типу не асоціювалося з погіршенням будь-яких результатів вагітності.

Чи має метформін віддаленні ефекти на дитину після лікування *in utero*?

У великому дослідженні MiG TOFU оцінювали довгостроковий прогноз у дітей, які зазнавали дії метформіну *in utero*, порівняно з групою інсулінотерапії (Rowan J.A. et al., 2011). За даними цього дослідження, у 2 роки в дітей, які отримували метформін внутрішньоутробно, була більш товста шкірна складка в ділянці плеча і лопатки порівняно з малюками, чиї матері під час вагітності отримували інсулінотерапію; при цьому загальний вміст жирової клітковини був однаковим в обох групах. Це свідчить про більш сприятливий тип розподілу жирової тканини (за підшкірним, а не за вісцеральним типом) при лікуванні метформіном.

Інше проспективне дослідження за участю 126 дітей від матерів із СПКЯ, які приймали метформін починаючи з ранніх термінів вагітності, не показало несприятливого впливу на антропометричні дані, рухову

активність і поведінкові реакції в цих дітей у 18 міс (Glueck C.J., Wang P., 2007).

Метформін і гінекологічний рак

Завдяки зменшенню канцерогенних ефектів ожиріння й інсулінорезистентності метформін може використовуватися для довготривалої хіміопрофілактики в жінок із підвищеним ризиком розвитку раку ендометрія і грудної залози. До такої групи належать передусім жінки із СПКЯ, морбідним ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози та/або гіперплазією ендометрія.

Крім впливу на масу тіла й інсулінорезистентність, метформін може регулювати клітинний цикл шляхом взаємодії з класичними онкогенами та пухлинними супресорами. Наприклад, було продемонстровано, що метформін індукуює АМРК-залежну знижувальну регуляцію c-MYC у клітинних лініях раку грудної залози. Цей ефект опосередковується підвищеною експресією мікроРНК, що, своєю чергою, забезпечується підвищувальною регуляцією ферменту РНКазі III Dicer у відповідь на лікування метформіном. Модуляція Dicer під дією метформіну має особливу значимість з огляду на те, що низькі рівні цього ферменту асоціюються з несприятливим прогнозом при раку яєчників, грудної залози та легені. Також встановлено, що метформін порушує метаболізм фолату і метіоніну в клітинах раку грудної залози з одночасним зниженням метаболітів глутатіону і триптофану (Pryor R., Cabreiro F., 2015).

У дослідженні Nevadunsky і співавт. (2013) за участю жінок із раком ендометрія загальна виживаність була значно кращою в пацієнток із ЦД 2 типу, які отримували лікування метформіном, порівняно з жінками з діабетом чи без діабету, які не приймали метформін. Ця кореляція була статистично достовірною після поправки на вік, клінічну стадію раку, гістологічний ступінь й ад'ювантну терапію. У дослідженні Ko і співавт. (2013) також було відзначено покращення безрецидивної і загальної виживаності жінок із раком ендометрія при лікуванні метформіном: пацієнтки, які не отримували метформін, мали майже удвічі гіршу безрецидивну виживаність і у 2,3 разу вищий ризик смерті порівняно з жінками, які приймали цей препарат.

У двох дослідженнях було продемонстровано, що в пацієнток із раком грудної залози метформін знижує експресію Ki-67 – маркера проліферації пухлинних клітин, підвищені рівні якого корелюють із поганим прогнозом (Hadaad S. et al., 2011; Niraula S. et al., 2012). У плацебо-контрольованому дослідженні M. Cazzaniga і співавт. (2013) метформін посилював апоптоз клітин раку грудної залози. Аналіз літератури, проведений G.H. Tang і співавт. (2018), показав, що в жінок із раком грудної залози лікування метформіном асоціюється зі зниженням ризику смерті від будь-яких причин на 45%.

Практичні висновки

- Застосування метформіну при СПКЯ є патофізіологічно обґрунтованим. У жінок із СПКЯ метформін підвищує толерантність до глюкози, сприяє зниженню маси тіла, може зменшувати прояви гіперандрогенії і покращувати фертильність.

- У жінок із гестаційним діабетом метформін має сприятливий профіль безпеки, знижує ризик тяжкої гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами; зменшує набір ваги під час вагітності порівняно з інсуліном; забезпечує кращий глікемічний контроль, ніж глібенкламід; має такі ж ефекти на здоров'я новонародженого, як і інсулін.

- У жінок із прегестаційним ЦД 2 типу застосування метформіну під час вагітності є безпечним, може зменшувати потребу в інсуліні.

- Лікування метформіном *in utero* не впливає на руховий, соціальний і мовленнєвий розвиток дітей у віці 18 міс; може покращувати розподіл жирової тканини (зменшувати кількість вісцерального жиру).

- Немає доказів, що метформін підвищує частоту вроджених аномалій або викиднів.

- Лікування метформіном може покращувати виживаність жінок із раком грудної залози та раком ендометрія.

Підготував **Олексій Терещенко**

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. Гіполікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продуктування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 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 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 продукування 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 гіполікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

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. 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, 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. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 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 зі змінами від 11.05.2018.

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

