

Здорове довголіття: новий підхід із застосуванням метформіну

У 1900 р. середня тривалість життя людей у Західному світі становила 47 років, у 1960-му – 69 років. Нині цей показник перевищив 80 років і стабільно збільшується. Якщо зазначена тенденція збережеться, то діти, котрі народжуються сьогодні, можуть прожити до 100 років і довше. Проте значне подовження життя не супроводжується пропорційним покращенням його якості в осіб похилого віку.



Нір Барзілай (Медичний коледж ім. Альберта Ейнштейна, США), директор AFAR, головний дослідник TAME:

«Метформін – незамінний препарат для лікування та профілактики ЦД. Це єдиний перспективний геропротектор, який використовується в медицині вже понад 60 років і не має значущих побічних ефектів. І ось виявилось, що він не тільки є ефективним при діабеті, а й істотно подовжує життя лабораторним тваринам, запобігає розвитку раку, кардіоваскулярних захворювань і навіть когнітивних розладів. Я й сам його постійно приймаю, але більше тому, що маю діабет».

Отже, людство потребує лікувального чи профілактичного засобу, що, за висловом професора Кембриджського університету Гая Брауна, «додасть не лише років життя, а й життя рокам», тобто подовжить здорове довголіття. Можливо, такий засіб уже давно існує – це метформін, який понад 60 років успішно застосовується в лікуванні цукрового діабету (ЦД). Останнім часом у численних експериментальних і клінічних дослідженнях було отримано докази здатності цього препарату запобігати пов'язаним із віком хворобам, сповільнювати старіння та подовжувати життя. Завдяки цьому, а також дуже сприятливому, досконало вивченому профілю безпеки й економічній доступності метформін став першим препаратом, який вивчають клінічно як геропротектор, або сенолітик, тобто засіб проти старіння.

Чому саме метформін?

Метформін був отриманий із *Galega officinalis* (козлятник лікарський), традиційної лікарської рослини, що широко застосовувалася в Європі в добу Середньовіччя для полегшення поліурії. Наприкінці XIX ст. було встановлено, що *G. officinalis* містить велику кількість гуанідину – сполуки, в якій згодом виявили гіпоглікемічні властивості. Проте клінічному застосуванню гуанідину перешкоджала його виражена токсичність, отож дослідники перемістили фокус на пошук безпечніших аналогів. Бігуаніди, що складаються з двох N-пов'язаних гуанідинів, були синтезовані в 1920-х рр., однак їхній терапевтичний потенціал залишався без належної уваги внаслідок появи в тому самому десятилітті інсулінотерапії. І тільки в 1957 р., після публікації результатів успішного дослідження французького лікаря Жана Стерна, метформін почав використовуватися для лікування ЦД. Автор дослідження дав йому звучну назву Glucophage, що означає «пожирач цукру», і під цією назвою він вийшов на ринок Великої Британії.

Сьогодні метформін є найбільш застосовуваним у світі пероральним цукрознижувальним препаратом для лікування ЦД 2 типу: за відсутності протипоказань він повинен завжди призначатися в першій лінії терапії. Засіб добре переноситься, не асоціюється з гіпоглікемією, сприяє зменшенню маси тіла та є безпечним у коротко- й довгостроковій перспективі.

Метформін протидіє розвитку не тільки ЦД, а й його ускладнень. У дослідженнях впливу препарату на смертність було показано, що крім зниження смертності від причин, пов'язаних із діабетом, на 42% метформін знижує смертність від усіх причин на 36%, а від інфаркту міокарда – на 39%. Застосування метформіну сприяло уповільненню прогресування неалкогольної жирової дистрофії печінки – широко розповсюдженої патології в старшому віці, що взаємопов'язана зі старінням і є одним із його маркерів. У низці досліджень було показано: метформін знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності та холестерину в крові, що свідчить про його потенціал у профілактиці атеросклерозу. Крім того, метформін майже на третину знижує ймовірність розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів групи ризику.



С. Джей Ольшанський (Університет Іллінойсу, США), дослідник TAME:

«Я вірю, що верхньої межі людського довголіття можна досягти за допомогою науково обґрунтованих заходів, які втручаються в процес старіння. Поки що потенційні вигоди від такого підходу є недооціненими, оскільки більшість лікарів для подовження життя зосереджуються на лікуванні захворювань».

У ході нещодавнього метааналізу 53 досліджень було показано, що метформін значно знижує загальну смертність у пацієнтів із діабетом порівняно із загальною популяцією та пацієнтами з ЦД, які отримують іншу антигіперглікемічну терапію.

Що вже відомо про те, як метформін може подовжувати здорове життя

Імунна система

Дані, отримані в молекулярних дослідженнях, а також здатність позитивно впливати на розвиток і перебіг захворювань, не пов'язаних із порушенням вуглеводного обміну, свідчать про наявність у метформіну імуномодулювальних властивостей.

Зокрема, метформін дозозалежно інгібує вивільнення інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), індуковане ІЛ-1 β , у непосмугованих м'язових клітинах судин, макрофагах й ендотеліоцитах. Цей прямий протизапальний вплив на судинну стінку забезпечується шляхом зниження транслокації ядерного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B).



Стів Аустад (Університет Алабами, США), дослідник TAME:

«Теперішнє лікування захворювань, пов'язаних із віком, є заміною однієї хвороби іншою. Наприклад, якщо в пацієнта вдасться запобігти інфаркту чи інсульту, невдовзі він усе одно матиме тяжку когнітивну дисфункцію чи рак. Отже, найкращою стратегією профілактики цих захворювань могло би бути сповільнення старіння як такого».

Під час вивчення впливу метформіну на низку показників запалення й імунітету в пацієнтів із ЦД 2 типу та кардіоваскулярними захворюваннями було встановлено, що монотерапія препаратом тривалістю від 8 до 12 міс на відміну від лікування похідними сульфонілсечовини сприяла зниженню інтенсивності системного низькорівневого запального процесу, що підтверджувалося достовірним зниженням співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів у периферичній крові. Водночас у групі метформіну спостерігалось значне зниження рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, хемокинів CXCL1/2) у плазмі крові, що супроводжувалося покращенням клінічного стану пацієнтів.

У пацієнтів із розсіяним склерозом метформін зменшує запалення в центральній нервовій системі та може покращувати перебіг захворювання. Експериментальні дані свідчать, що засіб модулює метаболізм CD4+ Т-лімфоцитів і таким чином зменшує автоімунну відповідь. Також метформін знижує рівень еотаксину-1 – цитокіну, котрий спричиняє вікову клітинну та тканинну дисфункцію.

Енергетичний баланс

Навіть після нетривалого лікування метформін забезпечує помірне зниження маси тіла, а за умови тривалого застосування запобігає збільшенню ваги. Спочатку цей феномен пояснювали можливим зниженням всмоктування та/або підвищенням витрат енергії. Проте наступні дослідження спростували це. В експериментальних і клінічних дослідженнях було продемонстровано, що метформін зменшує запаси тригліцеридів шляхом посилення ліполізу та β -окислення в жировій тканині. Метформін підвищує сироваткові рівні лептину й експресію рецепторів цього гормону в гіпоталамусі, що активує енергетичний обмін і зменшує апетит. Іншими ефектами метформіну, корисними при ожирінні, є покращення чутливості до інсуліну, зменшення всмоктування вуглеводів у кишечнику, а також пригнічення глікогенезу, глюконеогенезу та глюкозо-6-фосфату в печінці.

Кишкова мікробіота

Кишкова мікробіота людини налічує 10-100 трлн мікроорганізмів, які відіграють важливу роль у метаболічних процесах й імунітеті. Нещодавні дослідження засвідчили, що кишкова мікробіота та її метагеном беруть участь у патогенезі певних захворювань, зокрема ЦД 2 типу, ожиріння й метаболічного синдрому. Крім того, кишковий дисбіоз асоціюється з багатьма іншими захворюваннями – аутизмом, кардіоваскулярними розладами, запальними захворюваннями кишечника тощо. Отже, модулювання кишкової мікробіоти розглядають як нову терапевтичну стратегію при цих патологічних станах. У низці досліджень було продемонстровано, що на тлі лікування метформіном відбуваються кількісні та якісні зміни кишкової мікробіоти, котрі сприяють протидіабетичним ефектам препарату. Найбільше ці ефекти проявляються за наявності надлишкової маси тіла чи ожиріння.



Джеймс Л. Кіркленд (Клініка Мейо, США), дослідник TAME:

«Після отримання результатів дослідження TAME метформін може стати першим схваленим сенолітиком – препаратом для протидії старінню. Це кардинально змінить геріатричну медицину».

Когнітивні розлади

Інсулінорезистентність, метаболічний синдром і ЦД є факторами ризику вікових когнітивних розладів. Метформін не лише ефективно корегує всі ці фактори, а й має інші позитивні ефекти, внаслідок чого розглядається як перспективний препарат для довгострокової профілактики та/або лікування деменції. Зокрема, метформін зменшує гіперфосфорилування тау-протеїну й відкладання β -амілоїду, відновлює інсулінорезистентність нейронів і протидіє патологічним змінам головного мозку, асоційованим із хворобою Альцгеймера. Також метформін покращує нейрогенез і просторову пам'ять завдяки активації атипового сигнального шляху РКС-CBP (протеїнкінази С та протеїну, що зв'язує CREB), може пригнічувати апоптоз нейронів і зменшувати відкладання β -амілоїду в гіпокампі.

Онкологічні захворювання

Протипухлинні властивості метформіну привернули увагу онкологів після того, як у 2005 р. Evans і співавт. виявили, що пацієнти з ЦД, які приймають метформін, мають значно нижчий ризик розвитку раку порівняно з хворими, котрі лікуються іншими гіпоглікемічними препаратами. Вважається, що антинеопластична дія метформіну забезпечується переважно завдяки активації AMPK, що порушує енергетичний баланс у пухлинних клітинах. Окрім того, метформін незалежним від AMPK шляхом інгібує сигнальний шлях mTORC1, експресію цикліну D1 і протеїну ретинобластоми, що спричиняє зупинення клітинного циклу зловиясних клітин. Профілактичний ефект метформіну, ймовірно, пов'язаний зі здатністю зменшувати хронічні запальні відповіді, антиоксидантною й антимутагенною діями. У жінок із діабетом метформін знижував ризик розвитку раку грудної залози, а в чоловіків із діабетом – раку передміхурової залози.

Дослідницький проєкт TAME

TAME (Targeting Aging with Metformin) – проєкт із 14 окремих клінічних випробувань, організований Американською федерцією дослідження старіння (AFAR) із залученням приватних спонсорів. Ідейним натхненником і провідним дослідником TAME є всесвітньо відомий американський учений ізраїльського походження Нір Барзілай, який упродовж останніх десятиліть займається вивченням біології старіння.

У дослідженнях TAME протягом 6 років метформін або плацебо отримуватимуть 3 тис. пацієнтів віком 65-79 років, які вже мають 1-2 захворювання, пов'язані з віком (хвороба серця, рак, когнітивна дисфункція), чи високий ризик розвитку таких захворювань. У проєкті не беруть участі пацієнти з ЦД 2 типу, оскільки метформін уже використовується за цим показанням.

Первиною кінцевою точкою є розвиток будь-якого пов'язаного з віком захворювання (інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, інсульту, більшості типів раку, легкої когнітивної дисфункції, деменції) чи настання смерті від будь-якої причини. Дослідження має статистичну силу 90% для виявлення зниження первинної кінцевої точки на 22,5%. Також у дослідженні оцінюються фізична й когнітивна функції, поширені геріатричні синдроми та стани, біомаркери тощо.

Нещодавно дослідницький проєкт TAME отримав «зелене світло» від Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). У разі досягнення запланованої мети – зменшення ризику пов'язаних із віком захворювань або смерті – проєкт TAME створить прецедент і дасть змогу вважати старіння хворобою, що піддається медикаментозному лікуванню.

Довідка «ЗУ»

В Україні зареєстрований оригінальний метформін Глюкофаж і метформін пролонгованої дії Глюкофаж XR (компанія Acino Group, Швейцарія). Саме Глюкофаж використовувався у великих клінічних дослідженнях, які продемонстрували здатність метформіну знижувати кардіоваскулярний ризик і смертність у пацієнтів із діабетом. Глюкофаж XR – це інноваційна форма метформіну з пролонгованим вивільненням, в основі котрої лежить подвійний полімерний матрикс (патентована система дифузії крізь гелевий бар'єр GelShield®). Препарат дає можливість ефективно контролювати глікемію протягом доби при прийомі 1 р/день і забезпечує кращу переносимість із боку шлунково-кишкового тракту порівняно зі звичайним метформіном. Глюкофаж XR – єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя. Глюкофаж і Глюкофаж XR можуть призначатися як стартове лікування при ЦД 2 типу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

UA-GLUC-PUB-062020-043

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



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. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з 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 у дорослих пацієнтів. **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 знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 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**