Нові молекулярні механізми дії та терапевтичні перспективи метформіну

Метформін – найбільш використовуваний протидіабетичний препарат, що покращує толерантність до глюкози, знижуючи як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози в плазмі. Метформін пригнічує продукцію глюкози в печінці та всмоктування глюкози в кишечнику, а також покращує чутливість тканин до інсуліну за рахунок підвищення периферичного поглинання і використання глюкози. Завдяки ефективному зниженню рівня цукру в крові та сприятливому профілю безпеки метформін залишається препаратом першої лінії лікування цукрового діабету 2 типу.

Крім своєї основної ролі при діабеті, метформін також чинить сприятливий вплив на перебіг інших захворювань та станів, як-от серцево-судинні захворювання, рак і старіння. Метформін має плейотропну біологічну активність і може впливати на численні клітинні процеси. Двома основними механізмами, що лежать в основі різноманітних сприятливих ефектів метформіну, вважаються активація шляху кінази, яка активується аденозинмонофосфатом (АМФК), і модуляція мітохондріального метаболізму. Останні дослідження виявили нові молекулярні мішені дії метформіну, що розширює його можливості в лікуванні різноманітних патологічних станів.

Нові механізми кардіопротекції

Великі дослідження на тваринних моделях показали важливу роль метформіну в захисті від серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз, гіпертензію, ішемічне ураження міокарда та серцеву недостатність. Результати багатьох обсерваційних і рандомізованих клінічних досліджень також свідчать про захисну дію метформіну для серцево-судинної системи як у пацієнтів із діабетом, так і без нього. Передання сигналів АМФК відіграє ключову роль у підтримці фізіологічного гомеостазу серцево-судинної системи шляхом контролю запалення та окислювального стресу, а також сигналізації mTOR. Але нещодавні дослідження виявили ще декілька нових АМФК-залежних і АМФК-незалежних сигнальних шляхів, що лежать в основі захисту серцево-судинної системи при лікуванні метформіном.

Сигнальний шлях АМФК/Sirt3/Nrf2

Сиртуїни – це сімейство сигнальних білків, які беруть участь у регуляції метаболізму. Сиртуїни ссавців включають 7 членів: Sirt 1-7. Сиртуїни є захисними молекулами при метаболічних і пов'язаних зі старінням патологіях, включаючи серцево-судинні захворювання. В ранніх дослідженнях Tang і співавт. Sirt2 зменшував пов'язану зі старінням та спричинену стресом гіпертрофію серця в мишей, а це щонайменше частково пояснювалося сигналізацією через шлях печінкової кінази B1 (LKB1)/АМФК. А невдовзі було показано, що активація Sirt3/АМФК метформіном зменшує гіперглікемію та легеневу гіпертензію, пов'язану із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду в щурів (Lai Y.C. et al., 2016). Зовсім нещодавно, використовуючи мишачу модель індукованого сіллю запалення печінки, що супроводжується гіпертензією і серцевою дисфункцією, Gao та співавт. (2022) окреслили новий механізм кардіопротекції метформіну, що включає Nrf2-регульовану експресію Sirt3. Їхнє дослідження показало, що лікування метформіном полегшує запалення печінки та ушкодження серцево-судинної системи, спричинене дієтою з високим умістом солі.

Вісь АМФК/автофагія

Автофагія є важливим клітинним механізмом видалення агрегованих білків і ушкоджених органел. Ранні дослідження на діабетичних мишах продемонстрували, що зменшення активності АМФК і подальше зниження серцевої автофагії є важливими подіями в розвитку діабетичної кардіоміопатії. Хронічна активація АМФК метформіном (200 мг/кг на добу протягом 4 тиж) запобігала кардіоміопатії підвищенням активності автофагії у діабетичних мишей (Xie Z. et al., 2011). Нещодавно Robichaud і співавт. (2022) виявили в метформіну новий (залежний від автофагії) механізм захисту від атеросклерозу. Лікування метформіном покращує опосередкований автофагією ефлюкс холестерину з пінистих клітин, які походять з посмугованих м'язів судин. Оскільки пінисті клітини, що походять з посмугованих м'язів судин, є переважаючим типом пінистих клітин у прогресувальних атеросклеротичних бляшках, відкриття Robichaud і співавт. надає важливе розуміння молекулярних механізмів, котрі лежать в основі антиатеросклеротичної дії метформіну.

Нові молекулярні мішені проти раку

Численні випробування на тваринних моделях і когортні дослідження в людській популяції демонструють протипухлинну активність метформіну. Вважається, що опосередкована метформіном активація АМФК, зниження глюконеогенезу та гіперінсулінемії сприяють пригніченню росту і прогресуванню ракових клітин. З іншого боку, вважається, що метформін, пригнічуючи активність мітохондрій, знижує доступність АТФ і біосинтетичних попередників, необхідних для росту пухлинних клітин. Окрім того, метформін також пригнічує передання сигналів mTOR, що зумовлює зниження клітинної проліферації та канцерогенез. Дійсно, mTOR є критично важливим регулятором клітинного анаболізму та росту, а нерегульоване передання сигналів mTOR відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні раку. На додаток до вищезазначених механізмів останні дослідження виявили нову мішень, яка лежить в основі протипухлинної дії метформіну, – вісь PD-L1/PD-1.

Вісь PD-L1/PD-1

Ліганд-1 програмованої смерті (PD-L1) – важлива молекула, т. зв. імунна контрольна точка, яка бере участь у регуляції імунної відповіді на антигени й атипові клітини. В нормальних умовах PD-L1 експресується в антигенпрезентувальних клітинах (наприклад, макрофагах) і зв'язується з білком клітинної смерті-1 (PD-1) на активованих цитотоксичних Т-лімфоцитах, щоб знизити їхню активність. Але PD-L1 активується також у ракових клітинах і використовується ними, щоб уникнути імунного нагляду з боку організму господаря. Відомо, що метформін підвищує активність CD8+-Т-клітин, які інфільтрують пухлину. Cha та співавт. (2018) уперше повідомили, що метформін сприяє розвитку протипухлинного імунітету через деградацію PD-L1 на ендоплазматичному ретикулумі. Зокрема, Cha та співавт. також виявили, що пухлинні тканини пацієнтів із раком молочної залози, які отримували метформін (0,5 г/день протягом 1 тиж, згодом – 2 г/день упродовж наступного тижня), демонструють знижені рівні PD-L1 з активацією АМФК. Окрім того, комбінація метформіну та антитіл до CTLA4 (іншої імунної контрольної точки) спричиняла синергічне пригнічення росту пухлини *in vivo*.

На додаток до вищезазначеного АМФК-залежного шляху деградація PD-L1 також може відбуватися через прямий електростатичний ефект метформіну, що продемонстрували Wen і співавт. (2021). За допомогою ядерного магнітного резонансу та біохімічних методів автори показали, що мембранна асоціація цитозольного домену PD-L1 опосередкована електростатичною взаємодією між кислими фосфоліпідами внутрішнього шару плазматичної мембрани та основними залишками аргініну в N-кінцевій ділянці цитозольного домену. Руйнування такої електростатичної взаємодії зумовлює зниження рівнів PD-L1 у клітині. Зокрема, Wen і співавт. виявили, що метформін (позитивно заряджена молекула) сприяє мембранній дисоціації цитозольного домену PD-L1, порушуючи електростатичну взаємодію та зменшуючи в такий спосіб кількість PD-L1 у клітинах.

Метформін як протизапальний засіб

Протизапальну дію метформіну спостерігали на різних тваринних моделях і в людей. Ранні дослідження довели, що метформін пригнічує STAT3-залежну експресію гена прозапальних цитокінів через активацію АМФК і пригнічення mTOR як у культивованих клітинах, так і *in vivo*. Нещодавно Xian і співавт. (2021) повідомили про новий механізм, що включає пригнічення активації інфламасоми окисленою мітохондріальною ДНК (окс-мтДНК). Зокрема, автори виявили, що метформін у клінічно значущій концентрації 0,5 ммоль інгібує мітохондріальний транспортний ланцюг електронів, спричиняючи зниження АТФ-залежного синтезу мтДНК і зменшення продукування цитоплазматичної окс-мтДНК. Зменшення окс-мтДНК (ліганду NLRP3), своєю чергою, зумовлює пригнічення активації інфламасом у макрофагах, отже, і зниження вивільнення IL-1β у відповідь на вплив ліпополісахаридів (ЛПС). Цікаво, що цей новий ефект метформіну не залежить від активації АМФК або ядерного фактора транскрипції NF-κB. Також автори показали, що пригнічення осі АТФ/мтДНК/окс-мтДНК/NLRP3/IL-1β метформіном у клінічно значущій дозі 50 мг/кг/день зменшує ЛПС-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) у мишей. Аналогічно ні NF-κB, ні АМФК не беруть участі в захисній активності метформіну щодо ГРДС. Показово, що лікування метформіном у дозі 50 мг/кг/день також послаблювало запалення легень в інфікованих коронавірусом SARS-CoV-2 трансгенних мишей, що мають людський ангіотензинперетворювальний фермент-2. Отже, дослідження Xian і співавт. розкриває новий механізм, залежний від мітохондріальної ДНК/NLRP3, який лежить в основі протизапальної дії метформіну.

Активність метформіну проти старіння

Старіння характеризується прогресувальною втратою фізіологічної цілісності організму, що спричиняє порушення функцій, а також підвищену уразливість до розвитку хронічних захворювань, як-от серцево-судинні, нейродегенеративні, деякі типи раку. Саме тому ці хронічні захворювання часто називають захворюваннями, пов'язаними зі старінням.

López-Otín у 2013 році запропонував 9 характерних ознак старіння організму ссавців:

1. геномна нестабільність;
2. зношування теломер;
3. епігенетичні зміни;
4. втрата протеостазу;
5. дерегульована утилізація поживних речовин;
6. мітохондріальна дисфункція;
7. клітинне старіння;
8. виснаження стовбурових клітин;
9. змінена міжклітинна комунікація.

В нещодавньому огляді Kulkarni та співавт. (2020) узагальнили результати досліджень на експериментальних моделях, а також продемонстрували, що метформін сприятливо впливає на всі 9 характерних ознак старіння.

Істотні докази підтверджують те, що метформін – ефективний препарат проти старіння у ссавців та, імовірно, в людей. Зокрема, за допомогою профілювання цитокінів і біоінформаційного аналізу CD4+-Т-клітин старших (60 років) і молодших (30 років) людей у нещодавньому випробуванні Bharath і співавт. (2020) показали, що метформін посилює автофагію, нормалізує функцію мітохондрій та модулює запалення, пов'язане зі старінням.

Контроль маси тіла та енергетичний баланс

Достовірно встановлено, що лікування метформіном пов'язане із втратою маси тіла в людей із діабетом і без нього. Останні дослідження свідчать про критичну роль фактора диференціації росту 15 (GDF15) у реалізації впливу метформіну на масу тіла й енергетичний баланс. Gerstein і співавт. (2017) уперше продемонстрували підвищення рівня GDF15 у сироватці крові в пацієнтів, які отримували метформін, порівняно з контрольною групою, а також заявили, що рівень GDF15 у крові може стати новим біомаркером дії метформіну в людей із гіперглікемією, оскільки його концентрація відображає дозу метформіну. Пізніше під час аналізування зразків крові окремих осіб у двох незалежних рандомізованих контрольованих дослідженнях Coll і співавт. (2020) установили, що лікування метформіном підвищує рівень циркулювального GDF15, підтвердивши в такий спосіб ранні висновки. Показово, що метформін не лише зменшує споживання енергії, а й збільшує її витрати; обидва ефекти залежать від GDF15. З іншого боку, за відсутності GDF15 метформін зберігає свою здатність знижувати рівень глюкози в крові, що свідчить про специфічну участь GDF15 у впливі метформіну на споживання їжі та енергетичний баланс.

Висновки та перспективи

Передові дослідження, опубліковані у впливових журналах, покращують наше розуміння молекулярних механізмів, за допомогою яких метформін реалізує свою різноманітну біологічну активність, включаючи поліпшення гомеостазу глюкози, захист серцево-судинної системи, протипухлинну, протизапальну дію, а також запобігає старінню та покращує енергетичний баланс. Декілька значних клінічних випробувань, заснованих на цих нових знаннях, були нещодавно завершені, плануються або тривають для вивчення ефективності метформіну в лікуванні основних захворювань людини, а також допомоги при старінні. Зокрема, випробування «Боротьба зі старінням за допомогою метформіну» (Targeting Aging with Metformin, TAME), що незабаром розпочнеться, є першим великим клінічним дослідженням у сучасній медицині, яке перевіряє можливість лікувати старіння людини за допомогою метформіну.

За матеріалами: Zhu H., Jia Z., Li Y.R., Danelisen I. Molecular mechanisms of action of metformin: latest advances and therapeutic implications. Clin Exp Med. 2023 Apr 4: 1-11. doi: 10.1007/s10238-023-01051-y.

Підготував ***Ігор Петренко***

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1,2]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[3]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[3]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[3]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[3]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[3]

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 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 гіпоглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує 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 штрасе 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.

UA_Sio_03_2022_V1_Print. Затверджено до друку: 16.06.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI