

Метформін: що нового ми знаємо про відомий препарат?

Метформін можна назвати дійсно унікальним лікарським засобом, оскільки він застосовується в клінічній практиці вже понад півстоліття, проте все ще продовжує відкривати перед нами свої нові корисні властивості. Які з них уже активно використовуються сьогодні в медицині і які вважаються перспективними? Відповіді на ці запитання було представлено в доповіді керівника відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової, представлений у рамках конференції «Школа ендокринології» (м. Кам'янець-Подільський, 15-16 грудня 2016 р.).



Л.К. Соколова

Доповідач зазначила, що історія застосування бігуанідів розпочалася в Середні віки, коли для полегшення симптомів цукрового діабету (ЦД) використовували рослину *Galega officinalis*, відому як французький бузок, а також під менш поетичною назвою «козлятник лікарський». На початку XIX століття із цієї лікарської рослини виділили алкалоїд галегін, який, на жаль, у чистому вигляді виявився дуже токсичним. Пізніше на його основі було створено лікарські засоби — бігуаніди (фенформін, буформін, метформін), упровадження яких у клінічну практику припало на кінець 1950-х. Однак через виражені побічні ефекти, що мали місце при прийомі фенформіну та буформіну, на кілька десятиліть про клас бігуанідів практично забули. Лише наприкінці 1990-х років стало зрозуміло, що проблеми, пов'язані з фенформіном і буформіном, помилково були екстрапольовані на метформін. Останній не тільки повернувся в клінічну практику, а й досить швидко став набирати популярність у лікарів і пацієнтів. Наразі він є найбільш широко використовуваним пероральним цукрознижувальним препаратом у світі. Які ж властивості метформіну дозволили йому зайняти місце лідера в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу?

Перш за все перевагою метформіну є виражений цукрознижувальний ефект. За середніми оцінками, його застосування в монотерапії забезпечує зниження рівня глікозилизованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1,5%, водночас у пацієнтів з початково вираженою декомпенсацією захворювання зменшення цього показника може досягати 2-3%. З урахуванням наведених цифр ефективності метформіну є збіставною з такою похідних сульфонілсечовини і перевищує відповідний показник для інших пероральних цукрознижувальних засобів. При цьому метформін вигідно відрізняється від препаратів сульфонілсечовини низьким ризиком гіпоглікемії і збільшення ваги (іноді навіть відмічається зниження маси тіла). І нарешті, невисока вартість цього бігуаніду забезпечує його доступність для широкого кола пацієнтів у країнах з різним рівнем економічного розвитку. Тож не дивно, що сьогодні більшість авторитетних міжнародних і національних діабетологічних організацій рекомендують метформін як препарат першої лінії для лікування ЦД 2 типу (поряд із модифікацією способу життя).

Далі лектор нагадала, що ЦД 2 типу — захворювання з дуже складним і багаторівневим патогенезом, що не обмежується інсулінорезистентністю і порушенням секреції інсуліну. Встановлено, що в розвитку цієї патології певну роль відіграють також порушення функції α -клітин підшлункової залози, інкретинового ефекту, нейрорегуляції (апетиту) і низка інших патофізіологічних механізмів, на які можна впливати за допомогою застосування тих чи інших лікарських препаратів. Імовірно, виражений цукрознижувальний ефект метформіну частково пов'язаний з його комплексним механізмом дії відразу на кілька ланок патогенезу ЦД 2 типу:

- зменшення інсулінорезистентності в печінці, м'язах, жировій тканині;
- інгібування глюконеогенезу в печінці;
- зниження кишкової абсорбції вуглеводів;
- зниження апетиту;
- підвищення секреції глюкагоноподібного пептиду-1;
- захист β -клітин від глюкозо- і ліпотоксичності та ін.

Клінічну ефективність метформіну було доведено в численних дослідженнях, причому не тільки стосовно зниження рівня HbA_{1c} , а й жорстких кінцевих точок, зокрема серцево-судинної захворюваності та смертності. Уперше це було встановлено ще 20 років тому, після завершення найвідомішого діабетологічного дослідження UKPDS. У цьому клінічному випробуванні було показано, що метформін забезпечує зниження загальної смертності на 36%, смертності від ЦД — на 42%, ризику інфаркту міокарда — на 39%. Подальше більш ніж 10-річне спостереження за учасниками UKPDS продемонструвало збереження зниження ризику інфаркту міокарда (на 33%) і смерті (на 27%) у групі метформіну в порівнянні з відповідними показниками в групі немедикаментозної терапії,

незважаючи на те, що протягом усього цього обсерваційного періоду обидві групи приймали подібне лікування. Це явище, що отримало назву ефекту метаболічної пам'яті (legacy effect), вказує на доцільність максимально раннього початку застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Наявність у метформіну кардіопротекторних властивостей підтвердило й дослідження PRESTO. У ньому ретроспективно оцінили частоту серцево-судинних подій після інтервенційного лікування ішемічної хвороби серця у хворих на ЦД 2 типу, які приймали до операції метформін, в порівнянні з відповідним показником у пацієнтів, які не отримували такого лікування. Застосування метформіну асоціювалося зі зниженням ризику розвитку будь-якого серцево-судинного ускладнення більш ніж на 20%, летальних випадків — на 60%, інфаркту міокарда — майже на 70%.

Чому не всім цукрознижувальним препаратам вдається показати зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу? Імовірно, кардіопротекторна дія і зменшення летальності пов'язані не з прямою цукрознижувальною активністю препаратів, а з їхніми додатковими плейотропними ефектами, які дозволяють знижувати ризик серцево-судинних ускладнень ЦД за рахунок модифікації інших факторів ризику. І метформін однозначно має такі властивості.

Так, кардіопротекторні ефекти метформіну в першу чергу опосередковані зниженням ваги і покращенням ліпідного профілю крові. Зокрема, встановлено, що лікування метформіном супроводжується підвищенням етерифікації вільних жирних кислот, пригніченням ліполізу в жировій тканині, зниженням концентрації тригліцеридів, зменшенням печінкового синтезу і підвищенням кліренсу ліпопротеїнів дуже низької щільності. Також було показано, що метформін має антиатеросклеротичну, протизапальну й антиоксидантну дію, позитивно впливає на функцію ендотелію і лейоцити судин, систему гемостазу та реологію крові.

Тривалий час протипоказанням для застосування метформіну вважалася серцева недостатність, проте в останні роки це положення було переглянуто. Сьогодні вважають, що кардіопротекторні властивості цього препарату можуть бути успішно використані у хворих зі стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності (ХСН) незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У низці досліджень було показано, що в осіб з початковими стадіями ХСН на тлі лікування метформіном знижується ризик госпіталізації і смерті в порівнянні з таким для іншої цукрознижувальної терапії (Eurich D.T. et al., 2005; McDonald A. et al., 2010; Romero SP et al., 2011). На підставі експериментальних робіт можна припустити, що основним механізмом захисної дії метформіну при серцевій недостатності, ймовірно, є активація аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК), що, своєю чергою, сприяє збільшенню фосфорилювання ендотеліальної синтази оксиду азоту та підвищенню рівня оксиду азоту в плазмі крові та міокарді. У підсумку все це приводить до покращення функції ендотелію, збереження фракції викиду лівого шлуночка, зменшення його дилатації і міокардіального апоптозу. Другий механізм, за припущеннями, полягає в зменшенні кардіального фіброзу шляхом пригнічення дії трансформуючого фактора росту β у кардіальних фібробластах. Третій механізм пов'язаний зі збільшенням утилізації глюкози кардіомиоцитами.

Окремою великою главою у вивченні метформіну є його онкопротекторні властивості. Цей аспект надзвичайно актуальний у діабетологічній практиці, оскільки відомо, що ЦД 2 типу може збільшувати ризик розвитку низки злоякісних новоутворень і смертність від них. Одним з ключових механізмів цього явища є підвищення рівнів інсуліну й інсуліноподібного фактора росту-1, що мають проліферативні ефекти. Водночас у декількох дослідженнях було показано, що застосування метформіну пов'язане з істотним (до 50-80%) зниженням

ризик розвитку раку деяких локалізацій (товстої і прямої кишки, печінки, підшлункової залози, легень, яєчників та ін.) і смертності від нього (DeCensi A. et al., 2010; Landman G.W. et al., 2010; Noto H. et al., 2012 та ін.). Вважається, що метформін має як непрямий вплив (зниження рівнів інсуліну й інсуліноподібного фактора росту-1), так і прямі протипухлинні ефекти (через АМРК-пов'язані й АМРК-незалежні клітинні шляхи).

Оскільки ЦД 2 типу все частіше зустрічається в дітей і підлітків, проводиться чимало досліджень з вивчення ефективності та безпеки метформіну в пацієнтів цієї вікової категорії. На сьогодні метформін є єдиним пероральним цукрознижувальним препаратом, схваленим Управлінням з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США (FDA) і Європейським медичним агентством (ЕМА) для використання в підлітків і дітей, починаючи з 10-річного віку.

Ще одним перспективним напрямом застосування метформіну є первинна профілактика ЦД 2 типу в осіб з метаболічним синдромом та/або предіабетом. У дослідженнях у дорослих пацієнтів і підлітків з надмірною масою тіла або ожирінням, які не страждають на діабет, при використанні метформіну відзначено зниження ваги і покращення низки кардіометаболічних параметрів (артеріальний тиск, окружність талії, рівень ліпідів, глюкози, інсуліну). У дослідженні DPP у пацієнтів, які приймали метформін, ризик розвитку ЦД 2 типу знизився на 31% в порівнянні з таким у групі осіб, котрі не отримували медикаментозної терапії.

Особливе місце відводиться метформіну й у лікуванні синдрому полікістозних яєчників, в разі якого більш ніж у половині випадків виявляють резистентність до інсуліну і гіперінсулінемію. У низці робіт було показано нормалізуючий вплив метформіну на рівні статевих гормонів (прогестерону, 17- α -гідроксипрогестерону, естрадіолу) з відновленням самостійної чи індукованої кломіфеном овуляції незалежно від втрати ваги.

Раніше вже було відзначено позитивні ефекти метформіну щодо ліпідного профілю крові, які, крім зниження кардіоваскулярного ризику, забезпечують зниження надходження вільних жирних кислот у печінку, зменшення синтезу тригліцеридів і підвищення чутливості гепатоцитів до інсуліну, тим самим приводячи до зменшення жирової інфільтрації печінки. У зв'язку із цим одним з актуальних напрямів у вивченні можливостей використання метформіну є лікування неалкогольної жирової хвороби печінки. Також є дані про те, що метформін здатний подовжувати життя хворих на цироз печінки (Zhang X. et al., 2014), тому його прийом може і має бути продовжений у пацієнтів з ЦД 2 типу, у яких виявлено це захворювання печінки.

І нарешті, великі сподівання вчених пов'язані з потенціалом метформіну щодо уповільнення старіння. В експериментальних дослідженнях препарат зміг суттєво подовжити життя тварин, тому позаминулого року було розпочато велике наглядове дослідження з метою оцінки подібного ефекту метформіну в людській популяції. Є гіпотеза, що метформін активує аутофагію за допомогою інгібування mTOR, що й забезпечує антіейджингову дію. До слова, саме за відкриття та дослідження механізмів аутофагії японський молекулярний біолог Yoshinori Ohsumi отримав у 2016 р. Нобелівську премію.

Резюмуючи виступ Л.К. Соколової, можна зробити висновок, що метформін дійсно є унікальним препаратом, якому притаманні широкий спектр терапевтичних ефектів, доведена клінічна результативність, високий профіль безпеки, зручність застосування і низька вартість, завдяки чому він перебуває на позиції лідера в алгоритмі лікування ЦД 2 типу. До того ж є всі підстави вважати, що станом на сьогодні медицина відкрила далеко не всі позитивні властивості метформіну. Найімовірніше, у нього є ще кілька приємних сюрпризів для учених і клініцистів.

Підготувала **Наталія Міщенко**

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
транспортів 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 продукції 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 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 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 гіполікемічними 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 IIIb) та важкого 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. Плінікер 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. Плінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених 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.

