

Метформін – нововиявлені властивості «класичного» цукрознижувального препарату

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – хронічне ендокринне захворювання, яке потребує тривалої терапії та може призводити до тяжких наслідків. Адекватне лікування ЦД 2 типу здатне значуще покращити якість та тривалість життя, а також зменшити ризик розвитку ускладнень. Метформін – найвідоміший цукрознижувальний препарат першої лінії та базова терапія лікування предіабету та ЦД 2 типу. Крім того, застосування метформіну асоціюється зі зниженням серцево-судинного ризику (ССР), а також нормалізацією ліпідного профілю та маси тіла в осіб з ожирінням. Протизапальні та імунорегуляторні властивості метформіну посилюють інтерес до його вивчення в аспекті менеджменту COVID-19 у пацієнтів із предіабетом / ЦД 2 типу. Численні дослідження продемонстрували потенціал препарату щодо зменшення тяжкості перебігу COVID-19. У матеріалі наведені сучасні дані стосовно актуальності проблеми ЦД 2 типу, а також мультимодальних властивостей класичного цукрознижувального препарату метформіну – золотого стандарту лікування ЦД.

Цукровий діабет: актуальність проблеми та поширеність захворювання

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), з 1980 по 2014 рік кількість хворих на ЦД зросла зі 108 до 422 млн, а глобальна поширеність захворювання серед осіб старше 18 років – з 4,7 до 8,5%. Поширеність ЦД у світовій популяції в 2019 році становила 463 млн осіб. За прогнозами, до 2030 року кількість пацієнтів із ЦД становитиме 578 млн, до 2045-го – до 700 млн (Saedi P. et al., 2019). У країнах із низьким та середнім рівнем доходу спостерігається більш стрімке зростання поширеності ЦД проти економічно розвинених країн.

Щодо ситуації в Україні, то, згідно з даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ), поширеність ЦД за останні 10 років збільшилася наполовину. На сьогодні ЦД діагностований у більш як 1,5 млн українських громадян.

ЦД – захворювання, асоційоване з серйозними наслідками для здоров'я людини, негативно впливає на якість життя, значуще скорочує його тривалість. За даними ЦГЗ, проведення щороку понад 70% ампутацій нижніх кінцівок через таке тяжке ускладнення ЦД, як синдром діабетичної стопи, є результатом погано контрольованого ЦД. У 2016 р. саме діабет став причиною 1,6 млн смертей у світі.

З початком пандемії COVID-19 ЦД визначено одним із факторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. Так, летальність, пов'язана з COVID-19, вище в осіб із ЦД, серцево-судинними, хронічними респіраторними захворюваннями та онкопатологією (Pashkovska N.V. et al., 2020). Адекватна цукрознижувальна терапія (ЦЗТ) дає можливість запобігти розвитку ускладнень ЦД або сповільнити їх прогресування. Усі сучасні гайдлайни наукових спільнот щодо менеджменту COVID-19 наголошують на важливості належного контролю глікемії під час пандемії коронавірусної інфекції, оскільки це може сприяти зниженню ризику тяжкого її перебігу.

У менеджменті ЦД 2 типу метформін застосовується з 1950-х років. Препарат призначають як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини (ПСС), тіазолідиндіонами та інсуліном. Крім цукрознижувального ефекту доведена роль метформіну в корекції кардіоваскулярного ризику, нормалізації маси тіла та рівня ліпідів у сироватці крові.

Метформін – бігуанід із цукрознижувальною та гіполіпідемічною дією, який сприяє зниженню ССР та нормалізації маси тіла. Сьогодні

фармакологічна індустрія презентує багато нових гіпоглікемічних засобів, які конкурують із «класичними» пероральними цукрознижувальними препаратами (ЦЗП). Проте, згідно із сучасними рекомендаціями, метформін продовжує залишатися препаратом першого вибору в менеджменті ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

Метформін сприяє ефективній нормалізації рівня цукру в крові та має хороши профіль безпеки (Ali Hasanpou Dehkordi et al., 2019). Корекція гіперглікемії за допомогою метформіну відбувається завдяки:

- пригніченню вироблення глюкози в печінці шляхом гальмування глюконеогенезу і глікогенолізу;
- збільшенню засвоєваності та розподілу глюкози в м'язах унаслідок підвищення їхньої чутливості до інсуліну;
- посиленню захоплення та утилізації глюкози в периферичних тканинах;
- зниженню абсорбції глюкози в кишечнику.

За даними Deborah J. Wexler та співавт. (2020), метформін пригнічує глюконеогенез шляхом інгібування специфічної мітохондріальної ізоформи гліцерофосфатдегідрогенази (mGPD) – ферменту, відповідального за перетворення гліцерофосфату в дигідроксиацетонфосфат, тим самим перешкоджаючи глюконеогенезу. Крім того, інгібування mGPD веде до накопичення цитоплазматичного NADH (відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотиду) та зменшення перетворення лактату в піруват, пригнічуючи участь лактату в глюконеогенезі. Таким чином, метформін сприяє ефективній нормалізації рівня глюкози в крові. Контроль глікемії є важливим фактором запобігання прогресуванню ЦД та розвитку його ускладнень.

Метформін та нормалізація рівня ліпідів крові

Метформін сприяє активації ферменту АМР-активованої протеїнкінази (АМРК) у гепатоцитах, що приводить до зниження концентрації ліпідів у сироватці крові (Zhou G., 2001). АМРК-залежне фосфорилування карбоксилаз ацетил-СоА Асс1 та Асс2 пригнічує ліпогенез та знижує синтез жирних кислот (ЖК) у печінці та м'язах (Fullerton M.D., 2013).

У дослідженні Szu Han Lin та співавт. (2018) прийом метформіну асоціювався зі зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – у середньому зі 111 мг/дл до 102 мг/дл через 6 міс (p<0,001), тригліцеридів (ТГ) – у середньому зі 132 мг/дл до 122 мг/дл через 12 міс (p=0,046) та збільшенням

рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – у середньому із 45,1 мг/дл до 46,9 мг/дл через 12 міс (p=0,02).

Отже, гіполіпідемічна активність метформіну характеризується зменшенням концентрації ТГ та вільних ЖК у сироватці крові, незначним зниженням концентрації ЛПНЩ та збільшенням рівня ЛПВЩ (Wu M.S., 1990).

Метформін та серцево-судинний ризик

У пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікуються метформіном, зазначається менший рівень серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда, гіпертрофії та діабетичної кардіоміопатії (Foretz M. et al., 2014).

Прийом метформіну асоціюється зі зниженням ССР в певних груп населення:

1. У проспективному дослідженні UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) пацієнти з ожирінням, яким в якості першого цукрознижувального препарату призначали метформін, а не ПСС або інсулінотерапію, мали більш низький ризик макросудинних та мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу, а також загальний рівень смертності (The Lancet, 1998).

2. В іншому дослідженні учасникам, які отримували інсулінотерапію, рандомно призначали метформін або плацебо. Через 4 роки спостереження середній рівень А1С (7,5 і 7,9% відповідно) та маса тіла (85 і 90 кг відповідно) були значно нижчими в групі метформіну. Крім того, у цій групі спостерігалось зниження ризику досягнення вторинної макроваскулярної кінцевої точки дослідження, яка включала 13 судинних подій (у тому числі інфаркт міокарда, серцеву недостатність, інсульт, ампутацію та раптову смерть) (Кооу А. et al., 2009).

Метааналіз 170 наукових досліджень і 25 спостережень з оцінки впливу ЦЗП на серцево-судинну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу застосування метформіну асоціювалося з меншим рівнем серцево-судинної смертності, якщо порівняти з монотерапією за допомогою ПСС (Maruthur N.M. et al., 2016).

У китайському дослідженні пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ЦД 2 типу рандомно призначали метформін або гліпізид. Модифікація способу життя та інше лікування ІХС в обох групах були зрівняними. Три роки потому середній досягнутий рівень А1С у групах був однаковим (7 та 7,1% відповідно). Проте маса тіла, окружність талії та індекс маси тіла (ІМТ) були значно нижчими в групі прийому метформіну. Через 5 років спостереження в групі метформіну зазначався нижчий рівень серцево-судинних подій,

інсультів, артеріальної ревазуляризації та смертності. Результати дослідження демонструють переваги застосування метформіну, особливо в пацієнтів з ІХС.

Метформін та нормалізація маси тіла

Дисглікемія напряму пов'язана з надмірною масою тіла або ожирінням (Golay A., 2005). Згідно з даними Diabetes Prevention Program, середній ІМТ в учасників із порушенням толерантності до глюкози становив 34 кг/м², тоді як за результатами фінського дослідження FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study) – 31 кг/м² (що в обох випадках відповідає діагнозу ожиріння класу I згідно з критеріями ВООЗ). Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла або ожиріння. Нещодавні дослідження виявили, що 75% хворих на ЦД 2 типу в Бразилії мають надмірну масу тіла (ІМТ >25 кг/м²) і 30% страждають на ожиріння (Gomes M. de B. et al., 2006). У Великій Британії (Daousi C. et al., 2006) та США (Centers for Disease Control and Prevention, 1999-2002) надмірну масу тіла й ожиріння зафіксовано у 85% та 86% осіб із ЦД 2 типу відповідно. Неабияку тривогу в лікарів викликає швидке зростання у світовій популяції поширеності як ожиріння, так і діабету.

Нормалізація маси тіла – один із ключових елементів менеджменту ЦД 2 типу. Зі свого боку, застосування метформіну асоціюється з нормалізацією маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням. Найдовше британське проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ЦД UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) тривало більше 10 років. В учасників дослідження, які дотримувалися дієтичного харчування, за час випробування середній приріст маси тіла становив приблизно 2 кг, тоді як у групі метформіну – 1,5 кг, а в групі глібенкламіду – 4 кг (The Lancet, 1998).

Згідно з результатами дослідження Fuhai Hui та співавт. (2019) прийом метформіну асоціювався зі зниженням ІМТ в усіх підгрупах учасників (як у підлітків, так і в дорослих).

Метформін може впливати на розподіл жиру в організмі в пацієнтів із ЦД 2 типу. Аналіз рандомізованого дослідження тривалістю 26 тиж (рівень доказовості А) продемонстрував, що прийом метформіну асоціюється зі значущим зменшенням маси вісцерального жиру проти плацебо (Hällsten K., 2002). Як показали результати комп'ютерної томографії, в учасників дослідження маса вісцерального жиру та підшкірної жирової клітковини на тлі прийому метформіну

Продовження на стор. 43.

Метформін — нововиявлені властивості «класичного» цукрознижувального препарату

Продовження. Початок на стор. 41.

зменшилася в середньому на 16% та 6% відповідно (Kurukulasuriya R., 1999).

Численні дослідження підтвердили наявність взаємозв'язку між прийомом метформіну та зниженням ІМТ, що сприятливо впливає на перебіг ЦД 2 типу та зниження ризику ССР.

Метформін і COVID-19: протизапальні та імуномодулюючі властивості

ЦД 2 типу асоціюється з тяжким клінічним перебігом та підвищеним ризиком смерті в госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів. Так, проведені під час пандемії COVID-19 декілька досліджень продемонстрували, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), необхідності в штучній вентиляції легень (ШВЛ) та асоціюється з майже подвоєним рівнем смертності (Targher G. et al., 2020). У госпіталізованих пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 найбільш значущими прогностичними факторами є старший вік та ожиріння (Cariou B. et al., 2020).

Тяжкість перебігу захворювання та летальність при COVID-19 асоційовані з надмірним запаленням — так званім цитокиновим штормом. Протизапальні та імунорегуляторні властивості метформіну здатні сприяти покращенню перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2 типу (Xianyang Ch. et al., 2020).

Протизапальна активність метформіну

Метформін пригнічує вироблення прозапальних цитокинів макрофагами та лімфоцитами Th1 і Th17. Так, на тлі експериментального лікування мишей метформіном спостерігалось зменшення продукції цитокинів Th1 і Th17-клітинами та їх інфільтрації в центральній нервовій системі, що приводило до уповільнення прогресування експериментального аутоімунного енцефаломієліту (Nath N. et al., 2009).

Результати дослідження на тваринних моделях показали — застосування метформіну сприяє інгібуванню [фактору некрозу пухлин альфа] ФНП- α -залежної продукції медіаторів запалення (інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1 β та CXCL1/2). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні прийом метформіну асоціювався зі зменшенням рівня цитокинів плазми, у тому числі цитокинів CCL11, пов'язаних зі старінням. Дослідження продемонструвало, що застосування метформіну асоціюється зі зменшенням нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на ЦД 2 типу (Amy R. Cameron et al., 2016).

Прийом метформіну асоціюється також зі зменшенням активності NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — білка гострої фази запалення, що продукується нейтрофілами і є підвищеним у пацієнтів із ЦД 2 типу (Eilenberg W., 2017).

За результатами дослідження Ji-Sun На та співавт. (2019), метформін може сприяти полегшенню нейрозапальної реакції шляхом активації аутофагії. Було продемонстровано, що метформін суттєво пригнічує розвиток запалення в мікрогліальних клітинах завдяки інгібуванню

секреції прозапальних цитокинів ФНП- α та ІЛ-6, а також ліпополісахарид-індукованого фосфорилування ERK (extracellular signal-regulated kinase — позаклітинних сигнал-регуляторних кіназ).

Імунорегуляторні властивості метформіну

Імуномодулюючі ефекти метформіну залежать в основному від активації АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК) (Wang Y.W. et al., 2017). Метформін інгібує комплекс дихальних ланцюгів мітохондріального електронного транспортного ланцюга, що веде до зменшення синтезу АТФ і, як наслідок, збільшення співвідношення АМФ/АТФ або АДФ/АТФ. У результаті відбувається активація АМФК, що не лише викликає передачу mTOR-сигналу, але й інгібує шлях NF- κ B. Продемонстровано, що метформін сприяє зменшенню вивільнення NET (neutrophil extracellular traps — нейтрофільних «сіток») нейтрофілами в пацієнтів із ЦД 2 типу (Menegazzo L. et al., 2019). Своєю чергою, підвищений рівень активації нейтрофілів та утворення NET у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, асоціюється з більш високим ризиком тромботичних ускладнень (Yu Zuo et al., 2020). А отже, метформін може бути визнаний препаратом, який має потенціал щодо пригнічення цитокинового шторму при COVID-19.

Метформін та зменшення пошкодження легень у рамках дослідження на тваринних моделях

Застосування метформіну на тваринних моделях асоціювалося зі зменшенням інфільтрації нейтрофілами та макрофагами при індукованому гіпероксидіою пошкодженні легень у новонароджених щурів (Chen X. et al., 2015). Такі дослідження, крім того, продемонстрували, що метформін зменшує запалення та захищає легені від впливу гострих травматичних факторів.

Найперше, лікування метформіном значно зменшує ліпопротеїн-індуковану деструкцію легень та їх гостре пошкодження, спричинене отруєнням паракватом (Zmijewski J.W. et al., 2008). Далі, метформін зменшує ушкодження легень, зумовлене високим тиском механічної вентиляції (Tsaknis G. et al., 2012). Крім того, метформін сприяє розриву фіброзу в пошкоджених легенях мишей у моделі з блеоміцином (Rangarajan S. et al., 2018).

Ці дані підтверджують, що метформін здатен сприяти зменшенню запалення й ушкодження легень при тяжкому перебігу COVID-19 (Xianyang Ch. et al., 2020).

Метформін — цукрознижувальний препарат із протівірусними властивостями

Метформін може інгібувати SARS-CoV-2, перешкоджаючи його взаємодії з АПФ-ІІ (ангіотензинперетворювальним ферментом-ІІ) шляхом активації АМФК. Вважається, що індуковане метформіном фосфорилування АПФ-ІІ приводить до конформаційних і функціональних змін рецепторів та зменшує зв'язування з ними вірусу SARS-CoV-2 (Sharma S. et al., 2020). АПФ-ІІ відіграє

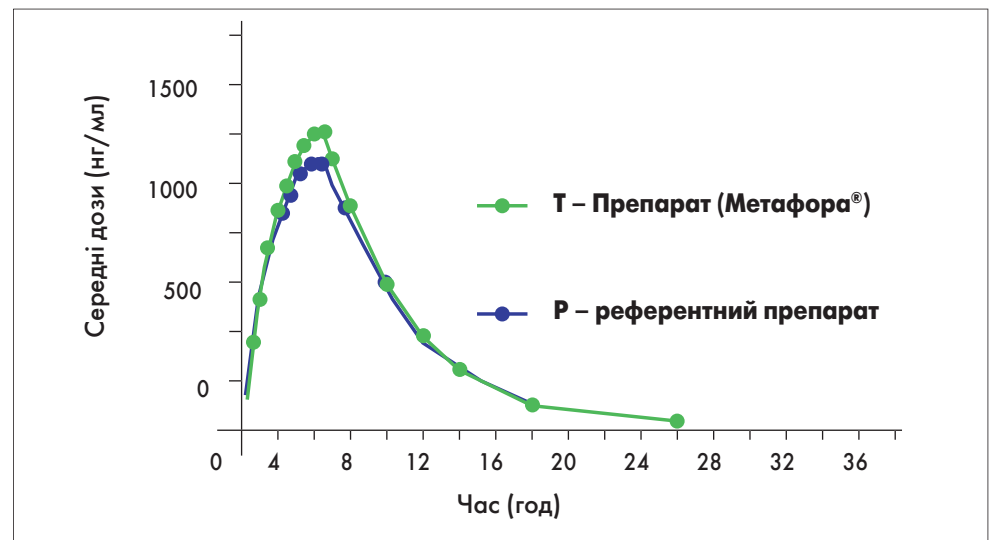


Рис. Результати дослідження біоеквівалентності препарату Метафора® (залежність «концентрація-час» метформіну в сироватці крові для досліджуваних препаратів)

важливу роль у протизапальному процесі та пригніченні фіброзу (Simoes e Silva et al., 2013). Потрапляння SARS-CoV-2 в клітини шляхом зв'язування з АПФ-ІІ пригнічує регуляцію його експресії та призводить до дисбалансу в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), зумовлюючи запалення й фіброз. Метформін, своєю чергою, може сприяти відновленню балансу в РААС (Simoes e Silva et al., 2013).

Також повідомляється, що метформін проявляє протівірусну активність у лікуванні інших вірусних інфекцій, що асоціюється з активацією АМФК. Зокрема, метформін сприяє зменшенню сприйнятливості до збудника лихоманки Денге, відновлюючи активність АМФК (Soto-Acosta R. et al., 2017), яка послаблюється на ранніх стадіях інфекції. Подібним чином метформін зменшує вірусну реплікацію вірусу Коксаки В3 та захищає мишей від індукованого ним міокардиту (Xie W. et al., 2015).

Крім впливу на РНК-віруси (до якого, зокрема, належить SARS-CoV-2) метформін має вплив на ДНК-вірусні інфекції.

Так, лікування метформіном *in vitro* різко пригнічує експресію вірусних генів та продукцію віріонів герпесвірусів, що асоціюються з розвитком саркоми Капоші (Cheng F. et al., 2016). Метформін також пригнічує реплікацію вірусу гепатиту В (HBV) шляхом пригнічення транскрипції вірусних генів LRH1, PPAR α та HNF4 α . Комбінація метформіну та ентекавіру може сприяти більш ефективному пригніченню реплікації HBV (Honda M. et al., 2015).

Таким чином, високий потенціал протівірусних властивостей метформіну потребує подальшого вивчення з точки зору впливу на SARS-CoV-2 та інші вірусні збудники.

Метафора® — метформін українського виробництва з доведеною біоеквівалентністю

Сьогодні на фармацевтичному ринку України метформін представлений декількома брендовими назвами. Треба зазначити, що важливим аспектом лікування є не лише висока ефективність та безпечність діючої речовини, але й доступність, передусім вартість, лікарського засобу, адже лікування ЦД 2 типу процес довготривалий.

Усім цим параметрам відповідає препарат **Метафора®** (метформін KB3) — генеричний метформін виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна) з біоеквівалентністю В1. Термін «біоеквівалентність» використовується для позначення ідентичності оригінального лікарського препарату та його генериків. При цьому генерик — це непатентований лікарський засіб, що є відтворенням оригінального препарату.

Біоеквівалентність препарату **Метафора®** та оригінального препарату метформіну була доведена результатами наукового дослідження, проведеного на базі ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». На рисунку зображений графік залежності «концентрація-час» метформіну в сироватці крові для оригінального препарату метформіну та **Метафори**. Кількісне визначення метформіну в сироватці крові добровольців проводили валідованим біоаналітичним методом високоефективної рідинної хроматографії з MS/MS детектуванням.

Аналіз результатів свідчить про порівнянню переносимість при одноразовому прийомі дози **Метафори** та оригінального препарату метформіну. Отже, можна стверджувати про доведену **біоеквівалентність українського генеричного препарату Метафора®**.

Препарат **Метафора®** представлений у вигляді таблеток із дозуванням 500, 850 та 1000 мг, він випускається відповідно до вимог стандартів належної виробничої практики (GMP).

Під час пандемії COVID-19 метформін залишається препаратом вибору в менеджменті ЦД 2 типу. Протизапальні, імунорегуляторні та протівірусні властивості метформіну в поєднанні з його впливом на нормалізацію маси тіла та зниження серцево-судинного ризику забезпечують метформіну репутацію перспективного лікарського засобу для запобігання та лікування COVID-19. Властивості метформіну в аспекті менеджменту COVID-19 продовжують активно вивчатися.

На фармацевтичному ринку України метформін доступний у вигляді українського генерика — препарату **Метафора®**, ключовими характеристиками якого є висока якість, доведена біоеквівалентність, безпечність застосування та економічна доступність.

Підготувала Анастасія Козловська



Перевірений захист при ЦД 2*



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



**БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ**

ЦД - цукровий діабет
ЗХ - загальний холестерин
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності
ТГ - тригліцериди

* American Diabetes Association:
Standards of Medical Care in Diabetes. 2020

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

1. Гарантований контроль рівня глюкози;
2. Зменшення інсулінорезистентності;
3. Клінічно доведене зниження кардіоваскулярного ризику;
4. Знижує рівень ЗХ, ЛПНЩ, ТГ;
5. Сприяє зменшенню маси тіла.

