

Боротьба зі старінням за допомогою метформіну

За останні кілька десятиліть відбувся значний прогрес у науці про старіння модельних організмів. Зокрема, вченим вдалося ідентифікувати генетичні зміни, які визначають тривалість життя різних видів, та окреслити ознаки старіння, що можуть бути перспективними мішенями для втручання. Ці досягнення спонукали дослідницьке співтовариство геронтологів розпочати клінічні випробування, аби ретельно дослідити ефективність впливу окремих лікарських засобів на процеси старіння людини. Щоб обговорити передові досягнення в цій галузі медицини, в Лондоні 17 листопада 2021 року за сприяння Американської федерації дослідження старіння (American Federation for Aging Research, AFAR) був організований майстер-клас із міжнародною участю «Інвестиції в епоху довголіття 2021». Неабияку увагу учасників заходу привернула доповідь наукового директора AFAR Nir Barzilai (Медичний коледж ім. Альберта Ейнштейна, США), який представив результати дослідження очолюваного ним дослідження TAME (Targeting Aging with METformin). Як виявилось, метформін здатен продовжити не лише тривалість життя, а й тривалість здорового та повноцінного життя.



Nir Barzilai

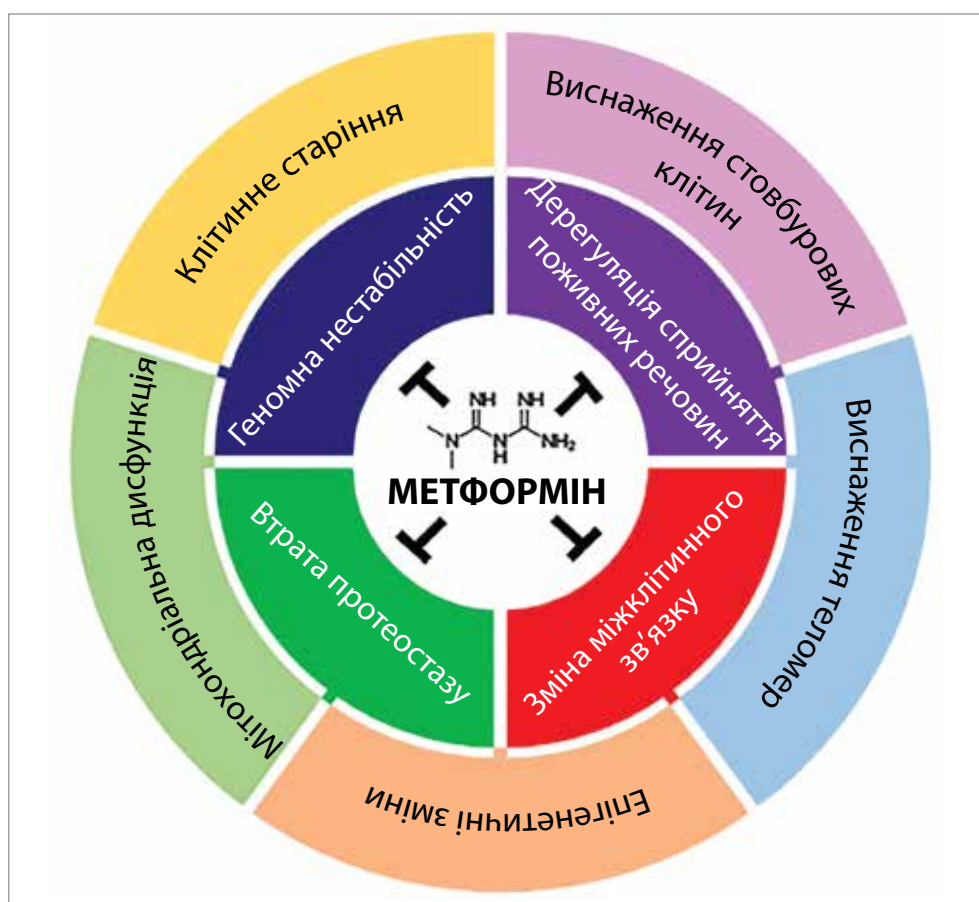


Рис. 1. Вплив метформіну на механізми старіння

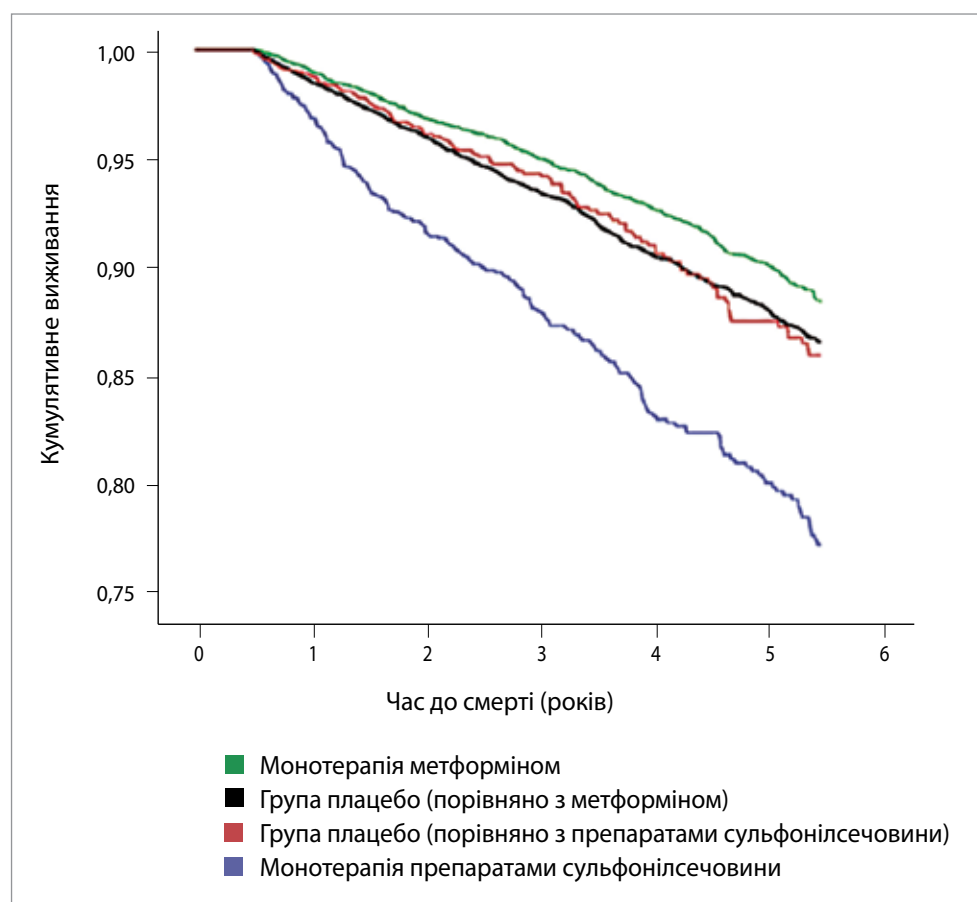


Рис. 2. Динаміка виживаності пацієнтів на тлі прийому метформіну та похідних сульфонілсечовини

На початку своєї промови Nir Barzilai зазначив, що довгожителі триваліший час залишаються здоровими порівняно із середньостатистичними громадянами навіть у поважному віці. Це має велике значення для суспільства загалом, адже продовження тривалості вільного від хвороб життя за рахунок зменшення витрат на ліки та менш частого звернення по медичну допомогу суттєво скорочує бюджетні витрати. Зокрема, згідно з даними Центру з контролю та профілактики захворювань в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), витрати на медичне обслуговування довгожителів в останні два роки їхнього життя становлять лише третину від витрат на тих, хто хворіє на сьомому десятку років життя.

Хоча старіння є складним процесом, який забезпечується сукупністю механізмів, корекція навіть однієї з ланок цього процесу неодмінно матиме вплив і на інші складові старіння. Дослідницький проект TAME пропонує шлях досягнення успіху в боротьбі зі старінням за рахунок тривалого застосування метформіну. Метформін – це той засіб, який одночасно впливає на всі механізми старіння, що надає йому потенціал подовжувати тривалість життя

та забезпечувати здорове довголіття (рис. 1). Останнім часом було отримано докази здатності цього препарату знижувати рівень смертності навіть в осіб без цукрового діабету. Зокрема, це переконливо підтверджують результати ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного британськими вченими. Вони продемонстрували, що пацієнти із цукровим діабетом 2 типу,

яким було розпочато монотерапію метформіном, мали вищу п'ятирічну виживаність порівняно зі здоровими особами відповідного віку й статі, які отримували плацебо, та достовірно вищу виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапією препаратами сульфонілсечовини (Bannister S.A. et al., 2014) (рис. 2). Це дослідження надає «зелене світло» пошуку інших

препаратів із геротерапевтичними властивостями.

Чому саме метформін ?

Метформін використовується в медицині вже понад 60 років. Окрім контролю глікемії, він довів свою здатність запобігати розвитку раку, кардіоваскулярних захворювань і навіть когнітивних розладів. Ці властивості

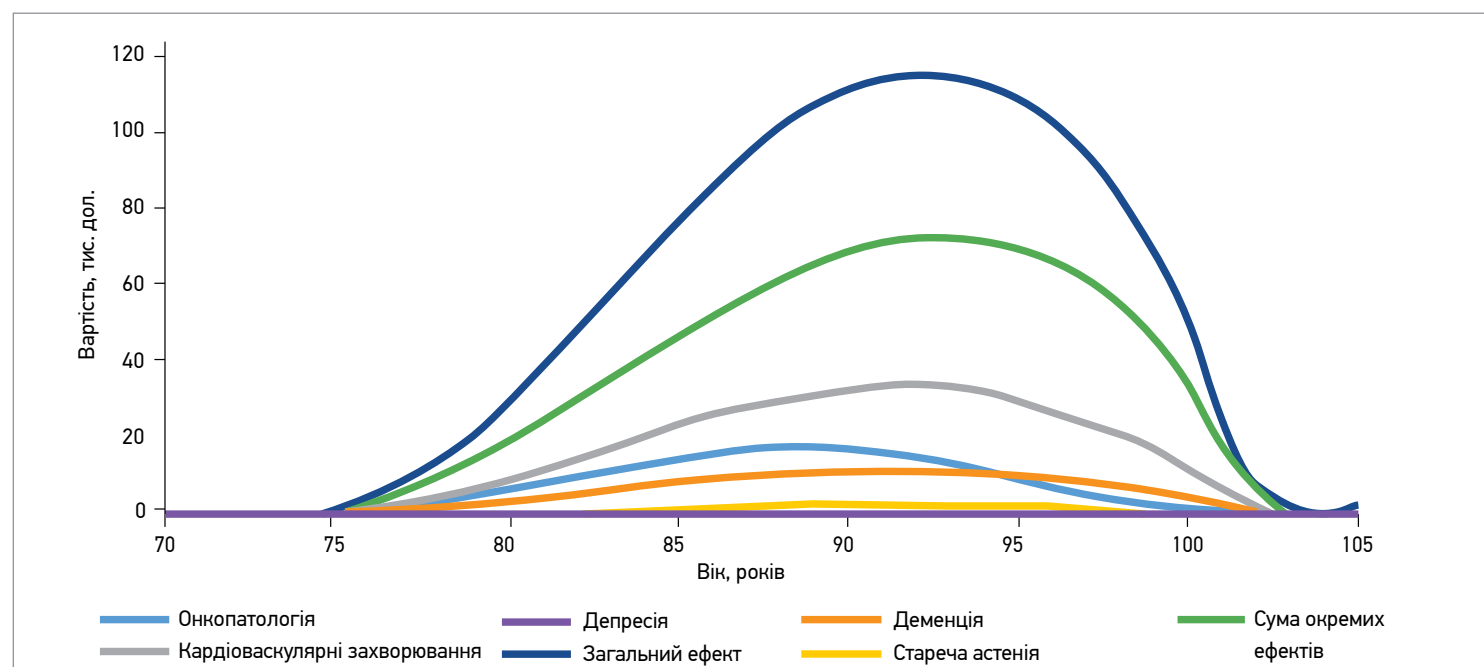


Рис. 3. WTP для метформіну за роками життя починаючи із 75 років

Примітки: сума окремих ефектів – сукупність кожного окремого ефекту; загальний ефект – загальне значення для кожного року покращення здоров'я, пов'язане з метформіном.

дозволяють розглядати метформін як перспективний геротерапевтичний засіб.

Проте важливо розуміти, що доки старіння не розглядатиметься як хвороба, що піддається медикаментозному лікуванню та на розвиток якої можна вплинути, постійно виникатимуть труднощі в розробці нових комбінованих засобів боротьби з ним.

У цьому аспекті перспективним є дослідження TAME, що має на меті переконати Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration USA, FDA) визнати старіння показанням, тобто таким станом, який можна лікувати, прокладаючи тим самим шлях для подальшого пошуку нових геротерапевтичних засобів.

За дизайном TAME є подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, у якому пацієнти групи активного лікування отримуватимуть метформін у дозі 1500 мг 1 р/добу протягом 6 років. До випробування залучили 3 тис. пацієнтів віком 65-80 років, які вже мають 1-2 хронічних захворювань, пов'язаних з віком (ішемічна хвороба серця, рак, когнітивна дисфункція) або високий ризик таких захворювань. До дослідження не залучали пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, оскільки вони вже приймають метформін за цим показанням. Первинною кінцевою точкою та основним клінічним критерієм ефективності призначеного лікування 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. Крім того, планується оцінка композитної (комбінованої) кінцевої точки, яка включатиме сумарну оцінку впливу метформіну на розвиток усіх вищезазначених захворювань. Як відомо, загальноприйнятих біомаркерів, які дозволили б зрозуміти те, чи уповільнюється процес старіння наразі не існує. Тому в дослідженні також оцінюються коливання рівня біомаркерів старіння та ризик пов'язаних з віком захворювань.

Економічна складова

Результати фармакоеконімічних досліджень демонструють, що доцільним є пошук нових препаратів, які ефективно впливали б на процеси старіння загалом, а не лише на попередження розвитку окремих залежних від віку захворювань. Оскільки передбачається, що прийом геротерапевтичного препарату може бути досить тривалим, важливо оцінити такий показник, як WTP (willingness to pay, тобто готовність платити). В дослідженні A.J. Scott і співавт. WTP для метформіну був найвищим для показника загального покращення здоров'я на тлі його застосування та значно перевищував WTP для знижень ризиків окремих захворювань (рис. 3), при цьому величина цих ефектів зростала зі збільшенням кількості захворювань, що розглядаються (Scott A.J. et al., 2021).

Отже, розуміння механізмів, за допомогою яких препарати, як-от метформін, уповільнюють старіння, надасть змогу краще оволодіти сутністю процесу старіння та в подальшому дозволить досліджувати геропротекторну ефективність інших препаратів залежно від їхнього впливу на ці конкретні шляхи. Саме в цьому і полягає унікальність дослідження TAME, призначеного прокласти шлях для боротьби зі старінням.

В Україні зареєстрований доступний німецький метформін – Сіофор® (компанія «Берлін-Хемі»), який знижує продукування глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу і глікогенолізу, підвищує чутливість м'язів до інсуліну, покращує захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізацію, а також уповільнює всмоктування глюкози в кишечнику.

Підготувала **Ольга Гуванюк**

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

-  **Зменшує продукцію глюкози печінкою³**
-  **Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику³**
-  **Покращує утилізацію глюкози тканинами³**
-  **Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів³**
-  **Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози³**



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформін гідрохлорид 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 в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;

2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;

3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперлікемічною 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 сприятливий вплив 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 дієтової та фізичної 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 дієтової 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 з надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтової терапії.

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 вкритої плівковою оболонкою по 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкритої плівковою оболонкою по 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 в 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 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкритої плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. Комбінація з інсуліном: Для досягнення кращого контролю рівня глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Значний початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результату вимірювання рівня глюкози в крові. Діти: Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Значна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг 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 кетозидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дисгідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити глюкозю 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 Хейдін ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінер Вер 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. Плінер Вер 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. Adaptovano z: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Adaptovano z: 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**