

# Чи варто розглядати терапію метформіном для зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням, але без діабету?

**Так!** Доказова база доводить здатність метформіну знижувати масу тіла в дорослих з ожирінням без цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Спричинене метформіном зниження маси тіла є помірним, але клінічно значущим. Крім того, воно досягається за допомогою недорогого препарату з доведеною довготерміновою безпекою, незначною кількістю тяжких побічних ефектів і добре задокументованими сприятливими ефектами, не пов'язаними із впливом на глікемію. Станом на зараз метформін – єдиний фармакологічний препарат для зниження маси тіла, який демонструє довгострокову ефективність. Отже, за відсутності протипоказань слід розглянути метформін як стартову терапію ожиріння off-label (без відповідних показань в інструкції для медичного використання препарату) та як додаток до препаратів для лікування ожиріння, схвалених Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), насамперед за наявності певних нижчезазначених супутніх станів.

### Доказова база

Основним джерелом доказів зниження маси тіла при застосуванні метформіну в осіб без ЦД 2 типу є дослідження Diabetes Prevention Program (DPP, Програма профілактики ЦД) та його довгострокове продовження – Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS, Дослідження наслідків програми профілактики ЦД).

У дослідженні DPP порівнювали вплив інтенсивної модифікації способу життя (МСЖ), метформіну в дозі 1700 мг/добу та плацебо в 3234 учасників із предіабетом. Первинною кінцевою точкою була профілактика або відтермінування розвитку ЦД 2 типу, а однією із вторинних – зниження маси тіла. Середній індекс маси тіла (ІМТ) учасників дослідження становив 34±6,7 кг/м<sup>2</sup>.

Протягом первинного спостереження тривалістю 2,8 року в групі метформіну спостерігалася середнє зниження маси тіла на 2,1 кг, а в групі плацебо – лише 0,1 кг.

### Підтримка досягнутого зниження маси тіла

На відміну від зниження маси тіла, досягнутого за умови інтенсивної МСЖ (5,6 кг), зниження маси тіла, досягнутого за допомогою метформіну, утримувалося протягом усього періоду спостереження за учасниками в дослідженнях DPP і DPPOS. Через 10 років в осіб групи метформіну середнє зниження маси тіла становило 2,5 кг; натомість група МСЖ прогресивно набирала масу, що зумовило погіршення отриманого раніше результату. Наприкінці тривалого спостереження сумарне зниження маси тіла в групі МСЖ складало 2,0 кг.

Близько 30% учасників, рандомізованих до групи метформіну, вдалося знизити масу тіла на >5% уже протягом 1-го року лікування. Подальший аналіз виявив, що через 15 років від старту дослідження їхнє середнє відносне зниження маси тіла складало 6,2%, а в групі МСЖ – лише 3,7%.

Станом на зараз наймасштабнішу оцінку зниження маси тіла на тлі метформіну в пацієнтів без ЦД проведено в попередній фазі дослідження Biguanides and Prevention of the Risks in Obesity (biguanidi і профілактика ризиків при ожирінні). Учасників цього випробування рандомізували до групи метформіну в дозі 1700 мг/добу чи плацебо. Через 12 міс лікування метформін чинив достовірно кращий вплив на масу тіла (середнє її зниження становило 2 кг, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -3,0 до -1,1), ніж плацебо (середнє зниження маси тіла складало 0,8 кг, 95% ДІ від -1,6 до 0,1; p<0,06).

### Вищі ступені інсулінорезистентності

Нещодавнє дослідження оцінювало ефективність метформіну в зниженні маси тіла в 154 пацієнтів з ожирінням без ЦД порівняно із 45 особами групи контролю. Середнє зниження маси тіла в групі метформіну складало 5,8 кг; натомість учасники групи контролю набрали в середньому по 0,8 кг. І абсолютне, і відносне зниження маси тіла були вищими за умови вищого ступеня інсулінорезистентності (за індексами Маудуді та НОМА).

Метааналіз 21 дослідження (n=1004) виявив, що в пацієнтів з ожирінням застосування метформіну забезпечувало зниження ІМТ на 1,3 кг/м<sup>2</sup>, причому найвираженішим цей ефект був у підгрупі осіб з ІМТ >35 кг/м<sup>2</sup> та за умов застосування доз >1500 мг/добу протягом щонайменше 6 міс.

Докази щодо часового проміжку до моменту зниження маси тіла є гетерогенними. Загалом схуднення розпочинається через 4 тиж лікування метформіном і відбувається переважно в перші 6-12 міс постійної терапії.

### Окремі популяції пацієнтів

#### Предіабет

У дослідженні DPP частка розвитку ЦД була на 58% нижчою (95% ДІ 48-66%) у групі МСЖ

і на 31% нижчою (95% ДІ 17-43%) у групі метформіну порівняно із групою плацебо. Однак метформін виявився ефективнішим у профілактиці / відтермінуванні ЦД у підгрупі осіб із високим ІМТ (≥35 кг/м<sup>2</sup>), молодшого віку (<60 років) і вищими початковими показниками рівня глюкози натще та глікованого гемоглобіну, а також у жінок із гестаційним діабетом. Сприятливий ефект метформіну зберігався протягом 15 років спостереження. В цих популяціях хворий роль метформіну не обмежується зниженням маси тіла, тому його доцільно застосовувати як із метою зменшення маси тіла, так і для профілактики / відтермінування розвитку ЦД 2 типу.

### Пацієнти, які отримують антипсихотики

Більшість антипсихотичних препаратів (АПП) провокують збільшення маси тіла. Повідомлено, що в 75% пацієнтів, які отримують АПП, спостерігається збільшення маси тіла на >7%. Найбільший потенціал індукції набору маси тіла мають атипіві АПП, зокрема клозапін та оланзапін, дещо менший – рисперидон і кветіапін. При застосуванні цих препаратів метформін забезпечує зниження маси тіла чи щонайменше протидіє її набору.

Здатність метформіну запобігати збільшенню маси тіла чи спричиняти його регрес добре вивчена. Так, метааналіз 12 досліджень (n=743) виявив, що на тлі метформіну середнє зниження маси тіла в осіб, котрі приймали АПП, складало 3,27 кг. Метформін також забезпечував достовірне зниження ІМТ (на 1,13 кг/м<sup>2</sup>) порівняно із плацебо.

Крім АПП, збільшення маси тіла може бути спричинене антиконвульсантами, антидепресантами та системними глюкокортикоїдами, але докази переваг застосування метформіну в цих групах пацієнтів наразі відсутні.

### Синдром полікістозних яєчників

У жінок із синдромом полікістозних яєчників терапія метформіном покращує овуляцію, регулярність менструацій, фертильність та частку живонародження. Метааналіз, присвячений порівнянню впливу орлістату та метформіну в таких пацієнтках, виявив, що обидва препарати чинили схожий сприятливий вплив на ІМТ: зниження становило 3,4-4,55 кг/м<sup>2</sup> на тлі метформіну та 4,48-5,7 кг/м<sup>2</sup> на тлі орлістату.

### Потенційні механізми дії

Докази свідчать, що механізми впливу метформіну на масу тіла є значно ширшими, ніж підвищення чутливості до інсуліну.

#### Додатковими сприятливими механізмами вважаються:

- пригнічення апетиту за рахунок посиленої секреції глюкагоноподібного пептиду-1 та пептиду YY, а також підвищення чутливості гіпоталамуса до лептину;
- зміна кишкового мікробіому;
- посилення експресії та секреції фактора росту та диференціації-15, який зменшує живання їжі, масу тіла, вміст інсуліну натще та нетолерантність до глюкози.

### Безпека та побічні ефекти

За належного застосування метформіну тяжкі побічні ефекти є рідкістю. Найчастіше зустрічаються гастроінтестинальні побічні явища, але можна зменшити їхню імовірність, якщо приймати препарат після їди.

Основним протипоказанням до застосування метформіну є тяжкі порушення функції нирок, тобто зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до показника <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У пацієнтів із ШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> рекомендовано зменшити дозу, однак специфічні адаптації доз не вивчалися в жодному клінічному дослідженні.

Якщо метформін є доцільною стратегією для пацієнта без ЦД, варто застосовувати такі підходи:

- ШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>: утримайтеся від призначення метформіну;
- ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>: призначайте метформін у максимальній загальній добовій дозі 1500 мг (або 1700 мг, якщо призначаєте форму з негайним вивільненням);
- ШКФ 30-45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, уже приймає метформін: скоригуйте дозу щонайбільше до 1000 мг.

Тривале застосування метформіну асоціюється зі зниженням сироваткового вмісту вітаміну В<sub>12</sub> без клінічних проявів. Приблизно в 7% пацієнтів метформін перешкоджає усмоктуванню цього вітаміну, хоча це рідко асоціюється з анемією і є зворотним (за умови відміни метформіну та/або застосування добавок вітаміну В<sub>12</sub>).

### Вартість

Метформін є дуже доступним препаратом. Дослідження фармакоеконімічної доцільності метформіну як засобу для зниження маси тіла на сьогодні відсутні, однак фармакоеконімічний аналіз застосування метформіну як стратегії профілактики діабету, проведений у дослідженні DPP, виявив, що порівняно із плацебо метформін достовірно покращує

наслідки, водночас незначно збільшуючи витрати чи навіть зменшуючи їх (за рахунок покращення наслідків, отже, і зниження сумарних витрат на лікування).

### Висновки

Добре відомо, що навіть незначне (на 3-5%), але стійке зниження маси тіла асоціюється з покращенням метаболізму глюкози, артеріального тиску та ліпідного профілю, а також є потужним предиктором профілактики ЦД. Наявні докази підтримують доцільність застосування метформіну як стартового та допоміжного методу для зниження маси тіла, особливо за наявності предіабету, тяжкого ожиріння (ІМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup>), застосування АПП або синдрому полікістозних яєчників. Лікування має бути довготривалим, особливо в пацієнтів із хорошим відповіддю на терапію. Цільова доза – ≥1500 мг/добу (чи відповідно до функції нирок); доцільно застосовувати препарати пролонгованого вивільнення з повільним титруванням дози.

### ДОВІДКА «3У»

Метформін схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як пероральний цукрознижувальний засіб ще в 1995 р.; відтоді він став одним із найчастіше призначуваних фармакологічних препаратів у лікуванні ЦД 2 типу. Подальші клінічні дослідження виявили низку плейотропних ефектів метформіну, які обумовлюють доцільність його застосування off-label за метаболічного синдрому, ожиріння, синдрому полікістозних яєчників, новоутворень, неврологічних та кардіоваскулярних хвороб. Описано навіть здатність метформіну протидіяти старінню, тобто зменшувати тривалість періоду підвищеної морбідності наприкінці життя (El-Abbasy A.A., 2018). Його багатопрофільна дія обумовлює доцільність застосування в пацієнтів кардіометаболічного профілю, які отримують низку переваг за умов застосування цього одного економічно доступного препарату (рис.). Крім зниження глікемії та покращення чутливості до інсуліну, метформін знижує масу тіла й артеріальний тиск, покращує ліпідний профіль, запобігає ендотеліальній дисфункції та діабетичній тромбофілії, знижує окисний стрес, протидіє мікроальбумінурії (Drzewoski J. et al., 2021).

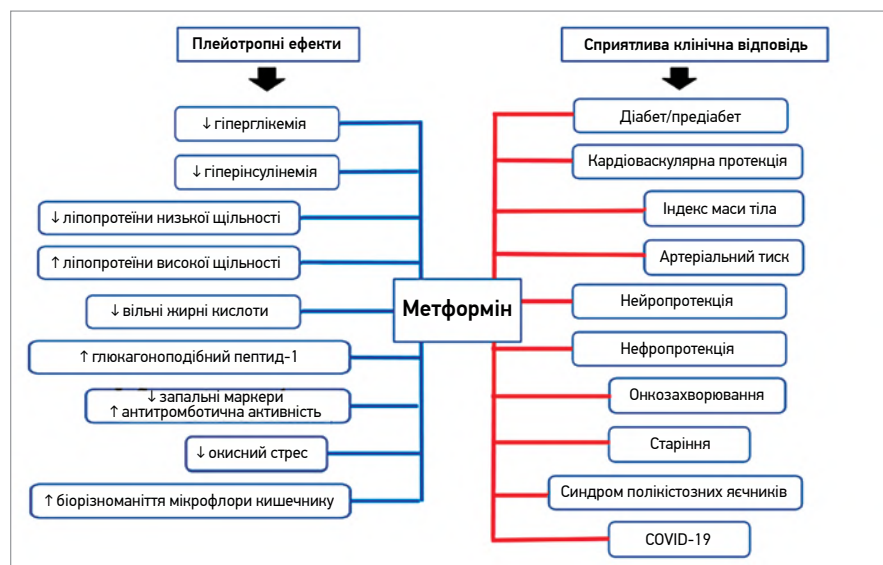


Рис. Клінічні переваги плейотропних ефектів метформіну

Препарат Сіофор, який виробляє добре відома німецька фармацевтична фірма «Берлін-Хемі АГ», являє собою випробуваний декількома поколіннями лікарів метформін. Широка дозова лінійка Сіофору (500, 850 та 1000 мг) надає можливість підібрати оптимальне лікування залежно від індивідуальних характеристик, потреб і цілей кожного пацієнта. За даними О.М. Ковальової та співавт. (2012), лікування Сіофором протягом 3 міс спричиняє покращення вуглеводного, ліпідного, цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ЦД 2 типу. Серед зафіксованих сприятливих змін – зниження вмісту інсуліну, глікемії натще, глікованого гемоглобіну й індексу інсулінорезистентності, а також зниження маси тіла, рівня прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові. Тривалий досвід використання Сіофору в Україні підтверджує переваги цього препарату, його ефективність, безпеку та фармакоеконімічну доцільність застосування.

Список літератури знаходиться в редакції.

P. Rodriguez, K.M. Pantalone. 1-minute consult. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2023; 90 (9): 545-548.

Підготувала Лариса Стрільчук

# Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ<sup>1,2</sup>

Зменшує продукцію глюкози печінкою<sup>3</sup>

Сповільнює всмоктування глюкози  
в кишечнику<sup>3</sup>

Покращує утилізацію глюкози  
тканинами<sup>3</sup>

Понижує рівень загального  
холестерину, ХС ЛПНЩ  
та тригліцеридів<sup>3</sup>

Покращує активність  
усіх відомих  
транспортів глюкози<sup>3</sup>



**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 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 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 $\geq$ 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкритою плівковою оболонкою

500 мг 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 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкритую плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3 г, 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 500 мг 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 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 2 г 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. Плінкер 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. Плінкер 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. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

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.

