

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
транспортів глюкози³



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 глікогенолізу та гліколізу;
- 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 гіпоглікемію. Метформін чинить сприяючу 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 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 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, 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 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 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протиіказання. 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-ФонХейден ГмБХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер 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. Глінкер 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, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №1462 від 15.08.2023.

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) 60:1586-15931.

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.



Позиційний документ італійських наукових товариств щодо застосування метформіну під час вагітності

Лікування гіперглікемії під час вагітності є обов'язковим із метою зменшення ризику несприятливих наслідків для матері та дитини. Втім, застосування метформіну в період вагітності досі залишається дискусійною темою. Нещодавно Італійським агентством з лікарських засобів (AIFA) змінено терапевтичні показання для метформіну (як негайного, так і пролонгованого вивільнення) з додаванням можливості використання під час вагітності та в прегравідарний період (якщо клінічно доцільно, можна розглядати на додаток або як альтернативу інсулінотерапії). Мета цього документа, створеного експертами Італійської асоціації діабетологів, Італійського діабетологічного товариства та Італійської дослідницької групи з діабету під час вагітності, – сформулювати доказову позицію щодо ролі терапії метформіном у період вагітності, ускладненої ожирінням, гестаційним діабетом (ГД), цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), в жінок, у яких застосовували допоміжні репродуктивні технології, а також у період лактації.

Механізм дії метформіну

Метформін – синтетичний аналог гуанідину, що належить до сімейства бігуанідів. Це найчастіше використовуваний пероральний гіпоглікемічний засіб за ЦД 2 типу в усьому світі завдяки його ефективності щодо контролю глікемії. Метформін належить до класу сенсibilізаторів інсуліну; характеризується цукрознижувальною дією (здебільшого зменшенням вироблення глюкози в печінці через пригнічення глюконеогенезу та певною мірою збільшенням стимульованого інсуліном периферичного поглинання глюкози іншими тканинами-мішенями), що спричиняє зниження рівня глюкози в крові, а це, своєю чергою, пов'язано з помітним зниженням гіперінсулінемії. Крім того, метформін стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1, що може сприяти втраті маси тіла. Метформін зумовлює зміни в мікробіомі кишечнику, а це також може впливати на метаболізм глюкози.

Хоча точний механізм дії метформіну не повністю вивчено, він впливає переважно на мітохондрії. Препарат зменшує виробництво мітохондріального АТФ, що спричиняє підвищення рівнів АМФ у печінці й активацію АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК), яка, своєю чергою, стимулює катаболічні шляхи (окислення жирних кислот), пригнічує анаболічні шляхи (глюконеогенез, синтез білка, синтез жирних кислот). Метформін проникає до мітохондрій через канал транспортера органічних катіонів 1 (ОСТ1), який експресується на мембрані гепатоцитів.

Транспортування метформіну через плаценту людини

Метформін, на відміну від інсуліну, може проникати через плаценту людини. За допомогою зразків сироватки крові з пуповини, плаценти та плода було встановлено, що метформін створює схожі концентрації у системах кровообігу матері й плода, що свідчить про його активний транспорт через плаценту. Вважається, що такий транспорт відбувається через транспортери органічних катіонів (ОСТ), при цьому ОСТ3, локалізований на фетальній поверхні плаценти (на базальній мембрані синцитіотрофобласта), є ключовим транспортером метформіну до плода. Плацентарна експресія ОСТ3 зростає із терміном гестації. Отже, існує гіпотеза, що високі концентрації метформіну можуть створюватися в тканинах плода лише на пізніх термінах вагітності.

Ретельно не вивчено, чи тканини плода експресують ОСТ, а також мало даних про безпосередній вплив метформіну на функцію плаценти та розвиток плода. Хоча

дослідження на тваринах не свідчать про збільшення ембріопатій за раннього застосування метформіну *in vivo*, ті самі автори (Ahmadimoghaddam D. et al., 2013) дійшли висновку, що необхідні подальші випробування для визначення впливу препарату на загальний розвиток ембріона.

Порівняно з ембріоном клітини плода та плаценти є залежнішими від окислювального метаболізму й активності мітохондрій. Метформін збільшує співвідношення АМФ до АТФ, що стимулює активність АМФК. АМФК регулює декілька процесів, включаючи експресію генів, синтез білка та ріст клітин. Найдетальніше описано механізм, за допомогою якого АМФК регулює ріст клітин, що полягає у придушенні шляху рапамцінового комплексу 1 (mTORC1) у ссавців. Саме тому метформін теоретично здатен впливати на розвиток плода через пригнічення шляху mTOR, проліферації клітин і функції мітохондрій. Хоча, згідно з результатами дослідження «випадок – контроль», вплив метформіну протягом I триместру вагітності, ймовірно, не підвищує ризику всіх негенетичних вроджених аномалій (Given J.E. et al., 2018).

Відомо, що метформін пов'язаний з дефіцитом вітаміну B₁₂ у матері, а також має антифолантну активність. Це теоретично може зумовити геномну нестабільність та аномальну експресію генів, що потенційно здатно вплинути на розвиток плода, тому жінки, які приймають метформін під час вагітності, можуть потребувати скринінгу на дефіцит вітаміну B₁₂, а тим, хто тривалий час приймає метформін (наприклад, щодо ЦД 2 типу), може бути показаний прийом вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти, хоча необхідні подальші дослідження для з'ясування відповідної дози.

Вагітність, ускладнена ожирінням або надмірною масою тіла

Відомо, що жінки з ожирінням частіше за жінок із нормальною масою тіла мають такі ускладнення, як ГД та/або артеріальна гіпертензія під час вагітності. Вони також зазнають підвищеного ризику кесаревого розтину й акушерських ускладнень.

Немовлята жінок з ожирінням частіше потребують госпіталізації до відділення патології новонароджених або інтенсивної терапії, а також частіше мають респіраторний дистрес-синдром одразу після народження.

Дієта та збільшення фізичної активності чинили дуже незначний вплив на ускладнення вагітності в жінок з ожирінням або зайвою масою тіла в клінічних випробуваннях. Результати застосування метформіну в цієї категорії пацієнток наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив метформіну на стан матері/плода та метаболічний профіль потомства

Патологічний стан	Материнські результати					Фетальні результати		Результати потомства
	фертильність	зміна маси тіла під час вагітності	ГД	потреба в інсуліні	передчасні пологи	вики-день	маса тіла при народженні	
Надмірна маса тіла	немає доступних даних	=	=	-	/	/	=	=
Ожиріння	немає доступних даних	зменшення	=	-	/	зменшення	=	=
СПКЯ	покращення	зменшення	=	/	зменшення	=	=	порушений
Допоміжні репродуктивні технології (у жінок із СПКЯ)	покращення	немає доступних даних	немає доступних даних	-	немає доступних даних	/	/	немає доступних даних
ГД	немає доступних даних	зменшення	-	зменшення	=	=	низька	порушений
ЦД 2 типу	немає доступних даних	зменшення	-	зменшення	=	=	низька	=

Примітки: «-» – не застосовується; «/» – суперечливі дані; «=» – результати, схожі на групу порівняння.

Таблиця 2. Авторські рекомендації щодо застосування метформіну під час вагітності та в період лактації

Патологічний стан	Показання до застосування метформіну
Ожиріння	Метформін можна розглядати в жінок із морбідним ожирінням (ІМТ >35 кг/м ²) для запобігання збільшенню маси тіла під час вагітності. Його призначення має бути обережним та індивідуальним
СПКЯ	Можна вважати, що метформін зменшує ризик передчасних пологів, особливо в жінок з ожирінням (ІМТ >30 кг/м ²) та в жінок, які скористалися допоміжними репродуктивними технологіями
Вагітність, отримана за допомогою допоміжних репродуктивних технологій	Метформін можна розглядати в комбінації з кломіфену цитратом для покращення результатів фертильності в жінок із СПКЯ та ановуляторним циклом, які резистентні до кломіфену цитрату й не мають інших значимих факторів безпліддя
ГД	Застосування метформіну може бути ефективним терапевтичним варіантом у жінок із ГД та ожирінням для зменшення набору маси тіла під час вагітності. В жінок із тяжким ожирінням метформін може знизити дозу інсуліну
ЦД 2 типу	Метформін можна розглядати в жінок з ожирінням для зниження дози інсуліну та запобігання збільшенню маси тіла під час вагітності, а також у жінок, які мають складнощі з інсулінотерапією У разі терапії метформіном до зачаття слід її призупинити та перейти на інсулінотерапію, за винятком випадків супутнього СПКЯ (оцініть та обговоріть окремі випадки з гінекологом і пацієнткою) Припиніть прийом метформіну за будь-яких ознак низької для гестаційного віку маси плода, особливо в жінок із супутніми захворюваннями, як-от гіпертензія або нефропатія
Грудне вигодовування	Оцініть плюси та мінуси з пацієнткою, повідомивши їй про недостатню кількість даних із цього приводу

СПКЯ

Вагітність у жінок із СПКЯ пов'язана з вищою частотою ГД, індукції пологів, кесаревого розтину, передчасних пологів.

Можливі несприятливі наслідки для дитини – недостатня чи надмірна маса тіла при народженні, низькі оцінки за шкалою Апгар і більша частота госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Нові дані, отримані за останні 10 років, свідчать про потенційну користь лікування метформіном під час вагітності жінок із СПКЯ.

Вагітність унаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій

Метформін продемонстрував покращення фертильності як у чоловіків, так і в жінок. Так, у великому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні застосування метформіну в жінок із СПКЯ, які проходили процедуру екстракорпорального запліднення, покращило результати цієї процедури.

Метформін і грудне вигодовування

Грудне вигодовування слід заохочувати в усіх жінок, але це може бути навіть важливішим для пацієнток із ГД або ЦД 2 типу, адже грудне вигодовування є корисним для зниження ризику дитячого ожиріння та резистентності до інсуліну.

Раніше використання метформіну під час періоду грудного вигодовування було

небажаним через деякі повідомлення про наявність метформіну в грудному молоці та відсутність даних про безпеку. В 3 невеликих дослідженнях метформін виявлено в грудному молоці зі співвідношенням до плазми крові 0,35-0,71. Отримання немовлятами метформіну з молока було розраховано приблизно на рівні 0,28-0,65% від дози матері (з дуже низькими чи невизначеними рівнями в сироватці дитини). Отже, кількість метформіну в грудному молоці, ймовірно, є клінічно незначущою, але необхідне відкрите обговорення невизначеності з жінкою перед призначенням метформіну в період лактації.

Рекомендації щодо застосування метформіну під час вагітності та в період лактації

Незважаючи на те що експерти сформулювали рекомендації для жінок з ожирінням, СПКЯ, ГД, ЦД 2 типу, а також використанням допоміжних репродуктивних технологій, вони наголошують на необхідності додаткових досліджень, зокрема щодо вивчення довгострокових ефектів внутрішньоутробного впливу метформіну (табл. 2).

Sciaccia L. et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023; 60(10): 1421-1437.

Підготувала **Наталія Александрук**