



Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500¹

Склад: діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем НbA1C.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієта і фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Лікарський засіб СІОФОР® XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР® XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР® XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус.

Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Побічні реакції. Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® (із негайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Глінікер 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® XR 500 та Сіофор® XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П. №UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023.

UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Застосування метформіну при ревматичних захворюваннях

Центральне місце в патогенезі ревматологічних хвороб посідають розлади функціонування імунної системи. Зокрема, нещодавно було запропоновано термін *inflammaging* (запалення + старіння), який описує стійке запалення низької інтенсивності, спричинене тривалим контактом із різноманітними антигенами довкілля. З огляду на збільшення тривалості життя населення світу за рахунок покращення медичної допомоги кількість осіб літнього віку та мультиморбідних пацієнтів із хронічними хворобами, в т. ч. ревматологічними, зростає (Tekeoglu S., 2024). Незважаючи на значну кількість фармакологічних препаратів ревматологічного спрямування, дотепер існує потреба в безпечному хворобомодифікувальному засобі, здатному сповільнювати прогресування уражень хрящів і суглобів.

За допомогою низки досліджень продемонстровано, що метформін може успішно застосовуватися не лише у фармакотерапії цукрового діабету (ЦД), а й при ревматологічних захворюваннях (Liang J. et al., 2023); насамперед це пояснюється такими його ефектами, як протизапальна й антиоксидантна дії, а також участь у регуляції автофагії та больового синдрому, модуляція мікробіому, вплив на рівні адипокінів (рис.) (Lambova S.N., 2023).

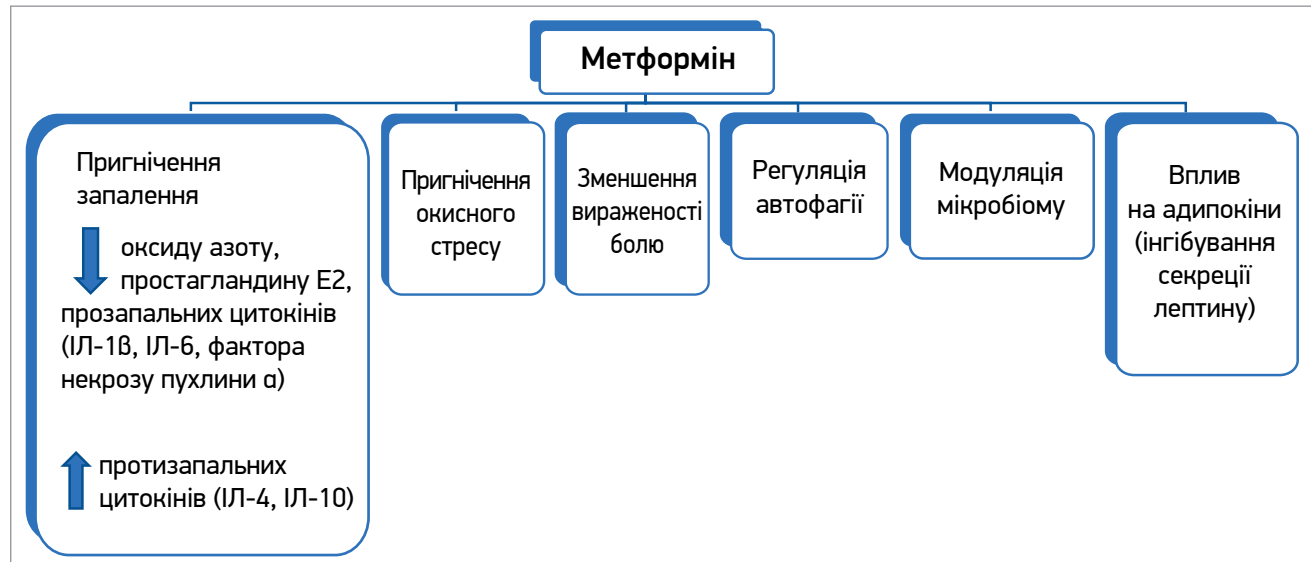


Рис. Плейотропні ефекти метформіну при ОА (Lambova S.N., 2023)

Остеоартроз

Хоча остеоартроз (ОА) є найпоширенішим захворюванням суглобів, хворобомодифікувальне його лікування дотепер відсутнє, а загальні результати фармакотерапії є незадовільними (Wang Y. et al., 2019). Імовірно, це пов'язано зі складністю патогенезу ОА, який передбачає залучення різних типів клітин (хондроцити, синовіоцити, запальні клітини) та збільшення вивільнення численних медіаторів (оксиду азоту, простагландину E2, інтерлейкінів (ІЛ)-1β та -6, фактора некрозу пухлини), матриксних металопротеїназ 1, 3, 9 і 12. Відзначено також підвищену експресію інсуліноподібного та трансформувального факторів росту (Lambova S.N., 2023).

Найпоширеніша локалізація ОА – колінний суглоб (КС). ОА КС нерідко асоціюється з ожирінням і гіперглікемією, що зумовило формування концепції окремого фенотипу ОА КС – метаболічного (Tan Q. et al., 2021). Цікаво, що підвищений ризик метаболічного ОА є не просто наслідком збільшеного біомеханічного навантаження на суглоби, а результатом катаболічного впливу на хрящ лептину та резистину (Lambova S.N., 2023). Саме тому накопичується щоразу потужніша база стосовно застосування при ОА метформіну – протидіабетичного препарату із численними плейотропними ефектами (Wang Y. et al., 2019; Belenska-Todorova L. et al., 2021).

Окрім глюкознижувальної дії, метформін модулює виділення прозапальних і метаболічних факторів, а також регулює функціонування біохімічного каскаду аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК), що бере участь у підтримці гомеостазу хряща, тому АМРК є потенційною терапевтичною мішенню в разі наявності ОА (Wang Y. et al., 2019; He M. et al., 2022). Експерименти на хондроцитах продемонстрували, що ОА асоціюється зі зниженою експресією сиртуїну-3 – молекули, яка захищає мітохондрії від окисного стресу. Застосування метформіну збільшує уміст сиртуїну-3, зменшує кількість реактивних форм кисню в мітохондріях, а також підвищує життєздатність клітин (Wang et al., 2019; Wang C. et al., 2018). Активуючи АМРК, метформін також блокує біохімічний каскад ядерного фактора κВ, який запускає перехід хондроцитів у деградативний фенотип і секрецію матриксних металопротеїназ та агреканаз (Zhang M. et al., 2020).

Здатність метформіну сповільнювати прогресування ОА за рахунок модуляції запальних і метаболічних факторів доведена в експериментах на тваринах, дослідів *in vitro* та клінічних дослідженнях (Lambova S.N., 2023).

Так, в експериментальній моделі ОА на щурах метформін посилював міграцію та імунорегуляторну дію мезенхімальних клітин, знижував експресію прозапальних ІЛ-1β і -6, зменшував ноцицепцію, чинив хондропротекторну дію (Park M.J. et al., 2019). Інший експеримент продемонстрував здатність метформіну зменшувати

дегенерацію хряща (Belenska-Todorova L. et al., 2021). У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із симптоматичним рентгенологічно підтвердженим ОА КС додавання метформіну до нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) забезпечувало вираженіше зниження сироваткових рівнів ІЛ-1β, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлини порівняно з монотерапією (Mohammed M.M. et al., 2014). У схожому клінічному дослідженні додавання метформіну до інгібітора циклооксигенази-2 в пацієнтів з ОА та ЦД 2 типу зменшувало кількість операцій із заміни суглобів порівняно з монотерапією НПЗП (Lu C.H. et al., 2018).

За даними Ініціативи ОА, в пацієнтів з ОА та ожирінням на тлі метформіну достовірно зменшується втрата об'єму хряща. Так, в осіб, які отримували метформін, вона становила 0,71%, а в пацієнтів, котрі не приймали цього препарату, – 1,57%. Така відмінність не залежала від віку, статі, індексу маси тіла, рентгенологічної стадії ОА, наявності діабету та змін маси тіла. Автори дослідження дійшли висновку щодо довготривалого сприятливого впливу метформіну на перебіг ОА та щодо хворобомодифікувального потенціалу цього препарату (Wang Y. et al., 2019).

Ревматоїдний артрит

Метформін модулює імунну відповідь, автофагію, мітофагію та апоптоз, що дозволяє цьому препарату зменшувати тяжкість перебігу ревматоїдного артриту (РА), а також відтермінувати прогресування РА, чинити протекторний вплив на кісткову тканину, зменшувати метаболічну дисфункцію (Liang J. et al., 2023).

18-річне ретроспективне когортне дослідження продемонструвало, що в жінок прихильність до метформіну зменшувала ризик РА (Naffaa M.E. et al., 2020). У дослідженні J. Liang і співавт. (2023) було проаналізовано дані генетичних обстежень, які дозволили підтвердити, що метформін зменшує ризик розвитку РА. Аналіз чутливості показав, що отримані дані мають високий рівень надійності. Ймовірно, такий ефект обумовлений пригніченням ядерного фактора κВ і модуляцією біохімічного каскаду АМРК.

Когортне дослідження L. Zhang і співавт. (2023) продемонструвало, що додавання метформіну до стандартної терапії РА дозволяло швидше знизити вміст прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, ІЛ-6 та -1β, С-реактивного білка тощо). Водночас було показано пряму асоціацію між цими цитокінами й активністю РА за візуально-аналоговою шкалою.

Системний червоний вовчак

Імуномодулювальний вплив метформіну, який реалізується через АМРК-залежний та -незалежний шляхи, відіграє велике значення при лікуванні низки ревматологічних патологічних

станів. Так, експериментальне дослідження *in vivo* продемонструвало, що застосування метформіну як фармакотерапії системного червоного вовчака (СЧВ) зменшує ураження нирок, покращує їхню функцію, підвищує виживаність. Цей ефект є дуже важливим, оскільки саме люпус-нефрит – провідна причина смерті пацієнтів із СЧВ (Chen X. et al., 2022).

За допомогою ретроспективного дослідження за участю >85 тис. пацієнтів із СЧВ виявлено, що ризик вовчакового нефриту, хронічної хвороби нирок і значущих кардіоваскулярних подій був достовірно вищим в осіб, які не отримували метформіну. Так, ризик люпус-нефриту виявився вищим у 1,7 раза, хронічної хвороби нирок – у 1,27 раза, серцево-судинних подій – у 1,21 раза. На думку авторів, протизапальний потенціал метформіну робить цей препарат перспективним комплементарним засобом у лікуванні СЧВ (Moret Y. et al., 2024).

Схожі результати отримано і в інших дослідженнях, автори яких показали, що призначення метформіну зменшує кількість загострень СЧВ (Sun F. et al., 2020; Yin Y. et al., 2015).

Дегенерація міжхребцевих дисків

Дегенерація міжхребцевих дисків (ДМХД) є однією із провідних причин болю в нижній ділянці спини – надзвичайно поширеного клінічного синдрому, розповсюдженість якого останніми роками продовжує зростати. За допомогою нещодавніх досліджень виявлено, що метформін може чинити сприятливий вплив на перебіг ДМХД за рахунок стимуляції вивільнення активних медіаторів із нановезикул, що продукуються мезенхімальними стовбуровими клітинами (Yang W. et al., 2024; Liao Z. et al., 2021). Водночас, регулюючи функціонування сигнального шляху АМРК, метформін покращує автофагію – процес «переробки» старої або ушкодженої цитоплазми для збереження клітин організму в стані здорової рівноваги. Повноцінна автофагія здатна сповільнювати ДМХД (Gong C.Y., Zhang H.H., 2021; Yang W. et al., 2024).

Загалом метформін чинить сприятливу дію не лише за ДМХД, а й при інших дегенеративних захворюваннях опорно-рухової системи, а також у разі анкілозивного спондиліту й пародонтиту. Це обумовлено здатністю препарату посилювати диференціацію остеобластів, сприяючи синтезу кісткового матриксу та стимулюючи регенеративні процеси в кістці (Bahrambeigi S. et al., 2019), крім того, пригнічуючи експресію генів катаболічних ферментів (наприклад, матриксних металопротеїназ 3 та 13), водночас посилюючи експресію генів анаболічних факторів, наприклад колагену (Wang C. et al., 2019; Chen Y. et al., 2021; Lin S. et al., 2023). Метформін активує сиртуїн-1, зменшуючи виділення прозапальних медіаторів і накопичення кістцевих продуктів глікації. Такий ефект є підґрунтям хондропротекторної дії метформіну (Xing X. et al., 2022).

Метформін доповнює дію НПЗП, оскільки протизапальний вплив цього препарату обумовлений не пригніченням циклооксигенази, а гальмуванням сигнального шляху ядерного фактора κВ – одного із ключових медіаторів клітинного запалення. Саме цей ефект запобігає дегенерації хрящової тканини, зокрема міжхребцевих дисків (Ramanathan R. et al., 2022).

Загалом за рахунок своїх метаболічних і неметаболічних ефектів метформін на клітинному рівні сповільнює старіння та протидіє асоційованим із ним хворобам, зокрема ДМХД (Yang W. et al., 2024).

Висновки

Метформін – ефективний цукрознижувальний засіб; цьому добре вивченому препарату притаманні плейотропні властивості – протизапальні, антиоксидантні, імуномодулювальні тощо. Здатність метформіну впливати на сигнальні шляхи АМРК та ядерного фактора κВ обумовлює доцільність його застосування в ревматології. Низкою доклінічних і клінічних досліджень підтверджено ефективність метформіну в лікуванні ОА, РА, ускладнень СЧВ, ДМХД. Додавання метформіну до найчастіше застосовуваних у ревматології препаратів (НПЗП) поліпшує перебіг хвороби, зменшуючи вираженість симптоматики та мінімізуючи активність запалення.

Одним із найвідоміших в Україні метформінів є Сіофор (Berlin-Chemi AG, Німеччина). Препарат представлений у дозах 500, 850 та 1000 мг, а також має форму пролонгованого вивільнення (Сіофор XR, 1000 мг). Багатогранна антигіперглікемічна дія Сіофору зумовлена зменшенням продукування глюкози в печінці, полегшенням її периферичного поглинання й утилізації, а також зменшенням її усмоктування в кишечнику, збільшенням вивільнення глюкагоноподібного пептиду-1, зменшенням резорбції жовчаних кислот. Додатково Сіофор здатен покращувати ліпідний профіль в осіб із гіперліпідемією та сприяти зниженню маси тіла в осіб з ожирінням. Важливо, що Сіофор не стимулює секреції інсуліну, тому не зумовлює гіпоглікемії.

Отже, призначення Сіофору в складі комплексної терапії ревматологічних хвороб (особливо в пацієнтів із коморбідними кардіометаболічними станами) дозволяє оптимізувати лікування, досягнувши зниження глікемії, покращення ліпідного профілю та зменшення запалення без поліпрагмазії.

Підготувала Лариса Стрільчук