



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 HbA1C.

*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 дієтерапія та 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**

Н. Саката, медична школа Університету Тохоку, м. Сендай, Японія

Протизапальні ефекти метформіну: нові молекулярні мішені

Метформін – протидіабетичний препарат першої лінії, який пригнічує глюконеогенез у печінці і в такий спосіб знижує рівні глюкози в крові. Крім того, він знижує ризик кардіоваскулярних подій, чинить нефропротекторний ефект і здатен подовжувати тривалість життя. Завдяки цим властивостям метформін нині розглядають як мультифункціональний препарат і дедалі частіше застосовують для лікування та профілактики різноманітних захворювань.

Цукровий діабет (ЦД) супроводжується низкою патологічних процесів, як-от інсулінорезистентність (ІР), ретинопатія, хронічна хвороба нирок, пошкодження судин із подальшим розвитком кардіоваскулярних захворювань. Нещодавні дослідження свідчать, що запалення є критично важливим для прогресування діабету; із хронічним запаленням тісно пов'язана ІР. Водночас було продемонстровано, що метформін чинить протизапальні ефекти шляхом взаємодії з різними молекулярними мішенями.

Цитокини

Цитокини є важливими молекулами в запальній відповіді й розглядаються як ґрунтовні терапевтичні мішені за різних захворювань. Антицитокинова терапія належить до інноваційного лікування злоякісних новоутворень, серцевої недостатності, ревматоїдного артриту (РА), лімфогістіоцитозу.

Одним з основних запальних цитокинів є фактор некрозу пухлини (TNF). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* встановлено, що метформін пригнічує опосередковане ліпополісахаридом (ЛПС) продукування TNF, що, зокрема, пояснює його нефропротекторну дію. Оскільки інгібітори TNF, як-от інфліксимаб, етанерцепт чи адалимумаб, є високоефективними за РА й інших аутоімунних захворювань, анти-TNF активність метформіну може бути корисною в таких пацієнтів. Також відомо, що TNF пов'язаний з ІР при ЦД 2 типу, тож зниження рівня цього цитокину може бути додатковим протидіабетичним механізмом дії метформіну.

Інтерлейкін-6 (IL-6) – цитокин, який виробляється стромальними й запальними клітинами та стимулює лімфоцити. Метформін пригнічує експресію IL-6 у макрофагах й ендотеліальних клітинах в умовах запального процесу, а також зменшує IL-6-індуковану запальну відповідь.

Трансформувальний фактор росту бета (TGFβ) є цитокином, котрий регулює імунну відповідь і загоєння. Встановлено, що метформін інгібує експресію TGFβ й TGFβ-опосередковану проліферацію та міграцію клітин. Ці механізми можуть пояснювати кардіо- та вазопротекторні властивості метформіну, тому що TGFβ бере участь у фіброзі різних тканин, включно із судинами.

Ядерний фактор каппа В

Ядерний фактор каппа В (NF-κB) – головний транскрипційний чинник, котрий може активуватися різними стимулами й регулює інші запальні медіатори: TNF, IL-1β, IL-6 та ін. Активація NF-κB притаманна

хронічним запальним захворюванням, як-от виразковий коліт, розсіяний склероз, атеросклероз. У численних дослідженнях доведено, що метформін впливає на сигнальний шлях NF-κB, зменшуючи запалення.

Білок HMGB1

HMGB1 (high mobility group box 1) є багатофункціональним білком внутрішньо- та позаклітинного простору, локалізується переважно в ядрі. У позаклітинний простір HMGB1 пасивно дифундує в пошкоджених клітинах та активно секретується лейкоцитами. Вивільнений HMGB1, власне, є асоційованим із пошкодженням молекулярним патерном (DAMP) та функціонує як цитокин і хемокін, індукуючи запальні відповіді. Крім того, HMGB1 є лігандом Toll-подібного рецептора 4 (TLR4). Нещодавні дослідження свідчать, що метформін пригнічує HMGB1-індуковане запалення потріпним шляхом: знижує експресію, зменшує вивільнення макрофагами та безпосередньо зв'язується з позаклітинним HMGB1.

Toll-подібний рецептор 4

TLR4 є одним з патерн-розпізнавальних рецепторів, експресованих запальними клітинами, як-от макрофаги та нейтрофіли. Активація TLR4 викликає запальну відповідь, особливо проти вірусної, бактеріальної чи грибової інфекції. TLR4 розпізнають ЛПС (компонент грамнегативних бактерій) і деякі DAMP: кальцій-зв'язувальний протеїн S100 (S100A4), білок теплового шоку HSPB5 та, серед інших, HMGB1. TLR4 індукують активацію або транскрипцію вищезгаданих молекулярних мішеней метформіну, зокрема NF-κB, TNF, IL-6 та TGFβ. Метформін зв'язується з HMGB1 – лігандом TLR4, отже, діє як прямий інгібітор сигнального шляху TLR4.

Каспази

Каспази – ферменти родини цистеїнової протеази, задіяні в регуляції клітинного циклу, диференціації клітин, апоптозу та запалення. Багато факторів, як-от патогени, DAMP і цитокини, активують каспази з подальшим розвитком запалення та смертю клітин. Встановлено, що метформін інгібує активність каспази-3 та каспази-8 на моделі ЛПС-індуваного запалення та каспази-3 у лімфоцитах. Крім того, комп'ютерне моделювання засвідчило, що метформін, імовірно, безпосередньо зв'язується з каспазою-3. При цьому метформін регулює апоптоз двома шляхами: залежним і незалежним від каспаз.

NRF2

Окислювальний стрес тісно пов'язаний із запаленням, розвитком і прогресуванням кардіоваскулярних захворювань, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), злоякісних пухлин і нейродегенеративної патології. Фактор транскрипції NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) регулює антиоксидантні гени і виконує протизапальну функцію. На моделі НАЖХП метформін підвищував рівні NRF2 та експресію відповідного гена *NFE2L2* у печінці.

АМПК

Енергетично чутлива аденозинмонофосфат-активована протейніназа (АМПК) є найвивченішою мішенню метформіну. Останній активує АМПК шляхом прямого зв'язування, а також опосередковано завдяки збільшенню співвідношення АМФ/АТФ. АМПК впливає на загальні та специфічні клітинні функції: енергетичний метаболізм, гліколіз і глюконеогенез, синтез білків, холестерину, тригліцеридів і жирних кислот, запалення й автофагії тощо. Вважають, що антинеопластична дія метформіну забезпечується переважно завдяки активації АМПК, що порушує енергетичний баланс у пухлинних клітинах.

Отже, метформін має мультитаргетні протизапальні ефекти, які можуть бути корисними за різноманітних захворювань (табл.). Одним із протидіабетичних механізмів метформіну є пригнічення глюконеогенезу в печінці, і саме її вважають головним цільовим органом. Через це в багатьох дослідженнях для вивчення протизапальних властивостей метформіну використовували модель гепатиту. Також оцінювали здатність метформіну пригнічувати запалення в нирках, судинах, скелетних м'язах. Добре відомо, що в пацієнтів із діабетом пошкоджуються судини внаслідок хронічного запалення. Протидія цьому процесу, імовірно, є механізмом кардіопротекторних ефектів метформіну, продемонстрованих у клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Адаптовано за: Sakata N. The anti-inflammatory effect of metformin: The molecular targets. *Genes Cells*. 2024 Feb 4. doi: 10.1111/gtc.13098. Online ahead of print.

Підготував **Олексій Терещенко**

ВІД РЕДАКЦІЇ

Метформін був синтезований понад 100 років тому, для лікування діабету його почали використовувати з 1957 р. Попри впровадження нових гіпоглікемічних агентів метформін дотепер залишається протидіабетичним препаратом № 1 у світі. Науковий інтерес до вивчення його властивостей дедалі зростає: приміром, у базі PubMed лише за 2023 р. міститься понад 2600 пов'язаних публікацій. Поза схваленими показаннями метформін використовують при ожирінні, у профілактиці й лікуванні синдрому полікістозних яєчників, при гестаційному діабеті, для профілактики діабету та сповільнення старіння. Нові молекулярні мішені метформіну розширюють перспективи застосування препарату за кардіоваскулярних, хронічних запальних, нейродегенеративних захворювань тощо.

В Україні лікарі та пацієнти вже багато років обирають якісний і доступний метформін європейського виробництва, представлений лінійкою препаратів Сіофор® від компанії «Берлін-Хемі» (Німеччина). Різні дозування (500, 850 та 1000 мг), а також наявність пролонгованої форми Сіофор® XR 1000 дають можливість підібрати оптимальне лікування залежно від індивідуальних характеристик, потреб і цілей кожного пацієнта. Сіофор® можна застосовувати в монотерапії або разом з іншими гіпоглікемічними препаратами (наприклад, глімепіридом), а також з інсуліном.

Молекула	Пов'язані патологічні процеси та захворювання	Джерела
TNF	Інсулінорезистентність, новоутворення, метаболічний синдром, жирова хвороба печінки	Tsoyi et al., 2011; Horiuchi & Sakata et al., 2017
IL-6	Порушення імунітету, старіння, астма, демієлінізуювальні хвороби, ревматичні хвороби, хвороби печінки, новоутворення, депресія	Tsoyi et al., 2011; Kim et al., 2014; Xiong et al., 2021
TGFβ	Фіброз судин, новоутворення, інфекції, хвороби серця, ожиріння, деменція, atopічні хвороби, аутоімунні хвороби, кератоконус	Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2017
NF-κB	Хронічні запальні захворювання, ожиріння, старіння, артеріосклероз, новоутворення, залежність від психоактивних речовин	Isoda et al., 2006; Chiang et al., 2017; Alzokaky et al., 2023
HMGB1	Пошкодження клітин, артеріосклероз, ішемія, системні запальні захворювання	Tsoyi et al., 2011; Huang et al., 2018; Horiuchi & Sakata et al., 2017
TLR4	Пошкодження клітин, інфекції, новоутворення, нейродегенеративні захворювання	Isoda et al., 2006; Chiang et al., 2017; Horiuchi & Sakata et al., 2017
Каспаза-3	Апоптоз, міграція клітин, диференціація гемопоетичних стовбурових клітин	Yuan et al., 2012; Mxinwa et al., 2022; Alzokaky et al., 2023
Каспаза-8	Апоптоз, міграція клітин	Yuan et al., 2012
NRF2	Кардіоваскулярні захворювання, нейродегенеративні захворювання, новоутворення, атеросклероз	Dwivedi et al., 2023
АМПК	Енергетичний метаболізм, ріст клітин, адаптація до фізичних навантажень, обмін ліпідів і жирних кислот, хронічні запальні захворювання, новоутворення	Zhou et al., 2011; Kalender et al., 2010; Zhang et al., 2012