



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 НbА1С.

*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 дієтотерапія 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 \geq 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.

Противпоказання. 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**

П. Пасанісі, А. Оліверіо, І. Балдассарі та ін., Італія

Метформін і середземноморська дієта для профілактики діабету в пацієнтів з метаболічним синдромом: дослідження MeMeMe

Метаболічний синдром (МС) є одним із ключових факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань, які спричиняють майже 90% смертей у країнах Заходу. Він охоплює абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та гіперглікемію, значно підвищуючи ризик цукрового діабету (ЦД) 2 типу, серцево-судинних захворювань і навіть певних видів раку.

Метформін залишається основним препаратом для лікування ЦД 2 типу, але його корисні ефекти виходять далеко за межі контролю глікемії. Дослідження свідчать, що метформін позитивно впливає на прогноз у разі захворювань печінки, полікістозу яєчників, ожиріння та ниркових патологій. Окрім того, він може знижувати ризик розвитку раку в пацієнтів із ЦД.

З огляду на ці перспективні властивості препарату було розпочато дослідження MeMeMe, спрямоване на оцінювання впливу метформіну (з дієтичною корекцією або без неї) на профілактику серйозних захворювань, пов'язаних з віком, включно з ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

MeMeMe – рандомізоване контрольоване дослідження в Італії, яке тривало 5 років. Учасників рандомізували на 4 рівні групи:

- метформін + середземноморська дієта;
- плацебо + середземноморська дієта;
- метформін;
- плацебо.

Головною передумовою залучення в дослідження була наявність МС, який визначали за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF), тобто за присутності ≥ 3 із таких показників: артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст.; тригліцериди ≥ 150 мг/дл; холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 50 мг/дл (жінки) або < 40 мг/дл (чоловіки); глюкоза натще ≥ 100 мг/дл; окружність талії ≥ 100 см (чоловіки) або ≥ 85 см (жінки).

Критеріями виключення були ЦД (встановлений діагноз або глікемія натще ≥ 126 мг/дл), лікування гіпоглікемічними препаратами, рівень креатиніну > 124 мкмоль/л, серцева чи печінкова недостатність, онкологічні хвороби в анамнезі (останні 5 років).

Учасники, які отримували метформін, спочатку приймали препарат 500 мг 1 р/добу протягом 1 міс, потім дозу збільшували до 850 мг 1 р/добу ще на 2 міс, а згодом переходили на повну терапевтичну дозу 850 мг двічі на день.

Дієта базувалася на традиційному для Італії середземноморському харчуванні без суворого підрахунку калорій, але з рекомендаціями щодо якісного складу раціону.

➔ Основні рекомендації для учасників, які мали дотримуватися дієти:

- ✓ включати в раціон продукти з високою ситністю як основний компонент дієти:
 - цілнзернові продукти (житній хліб, нешліфований рис, інші крупи, несолодкі пластівці);
 - овочі (крім картоплі);
 - бобові;
 - рибу;
 - горіхи та насіння.
- ✓ обмежити або виключити:
 - продукти з високим глікемічним/інсулінемічним індексом (білий рис, картопля, цукор, солодкі напої);
 - насичені жири (червоне та перероблене м'ясо, жирні молочні продукти);
 - трансжири (маргарин, майонез);
 - алкоголь (окрім помірної вживання вина).
- ✓ нейтральні продукти: макаронні вироби, молоко, фрукти, яйця, біле м'ясо.

Первинною кінцевою точкою була сукупна частота розвитку серйозних неінфекційних захворювань, включно з ЦД 2 типу, серцево-судинними хворобами та раком.

Результати

За період 2013–2018 рр. із 1994 осіб, які пройшли первинний скринінг, 1442 учасників з МС рандомізували на 4 групи: 358 осіб отримували метформін + дієту, 373 – лише метформін, 368 – плацебо + дієту, а 343 – лише плацебо. Середній вік учасників становив $62,5 \pm 6,8$ року. Найчастішими компонентами МС були знижений рівень ХС ЛПВЩ (97%), підвищений АТ (96%) і збільшена окружність талії (90%), далі йшли гіперглікемія (56%) і гіпертригліцеридемія (28%).

Після рандомізації лише 2% учасників припинили приймання метформіну через непереносимість, іще 5% продовжували лікування препаратом у половинній дозі.

Через 1 рік після початку дослідження групи, що отримували метформін (з дієтою чи без неї), мали значне зниження маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії, співвідношення талія/зріст і рівня глюкози порівняно з плацебо. Група метформін + дієта додатково показала зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Порівняно з групою плацебо + дієта обидві групи, які отримували

метформін, мали значно кращі показники маси тіла, ІМТ та рівня глюкози, а група метформін + дієта – ще й нижчі значення окружності талії, ЗХС і ХС ЛПНЩ. Водночас істотної різниці між ефектами метформіну з дієтою чи без неї не було.

У перші 2 роки дослідження метформін значно знижував рівень глюкози в крові як у людей з порушеною глікемією натще, так і в тих, хто мав нормальний рівень глюкози на початку.

Сукупна частота розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань і раку була значно нижчою в групах метформіну та метформіну + дієта, ніж у групах плацебо та плацебо + дієта: рівень захворюваності становив 6,7; 6,9; 13,3 та 11,3 випадку на 100 людей на рік відповідно.

Порівняно з групою плацебо скореговані відношення ризику розвитку неінфекційних захворювань становили 1,09 у групі плацебо + дієта, 0,51 у групі метформіну та 0,48 у групі метформін + дієта; цей профілактичний ефект метформіну не залежав від віку, статі та початкового ІМТ.

Відносний ризик ЦД 2 типу був на 80% нижчим у групі метформіну та на 92% нижчим у групі метформін + дієта порівняно з плацебо (рис.). Ці результати теж не змінилися після корегування за віком, статтю й ІМТ.

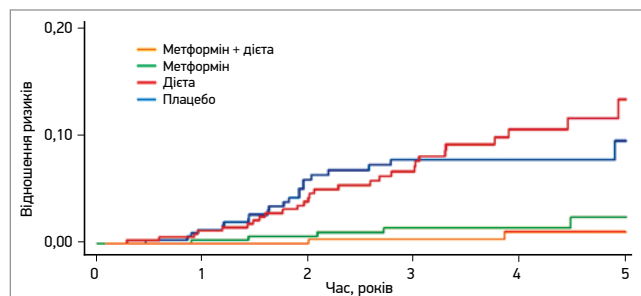


Рис. Імовірність розвитку ЦД 2 типу в дослідженні MeMeMe

Обговорення

Ефективність метформіну в профілактиці ЦД 2 типу вже було продемонстровано в низці досліджень. Іще на початку 2000-х рр. дослідження Diabetes Prevention Program (DPP) засвідчило, що метформін у поєднанні зі зміною способу життя знижує ризик розвитку діабету в людей з гіперглікемією натще або порушеною толерантністю до глюкози. У цьому дослідженні при застосуванні метформіну в дозі 1700 мг/добу (так само, як у MeMeMe) частота діабету зменшилася на 31%, а ефект зберігався навіть через 21 рік.

Порівняно з DPP у дослідженні MeMeMe зниження рівня глюкози було менш вираженим у перший рік ($-2,8$ проти -5 мг/дл у DPP). Утім, на відміну від DPP, де через 2 роки глюкоза повернулася до вихідного рівня, в MeMeMe вона продовжувала знижуватися протягом усіх 5 років. Цей ефект підтверджений й іншими дослідженнями (Indian Diabetes Prevention Program, CANOE тощо), які вказують на потужний захисний вплив метформіну в людей з гіперглікемією натще. Однак MeMeMe – перше дослідження, котре довело профілактичну ефективність метформіну в пацієнтів з МС незалежно від початкового рівня глікемії.

На сьогодні ЦД 2 типу вражає ≈ 135 млн осіб віком ≥ 65 років, і понад 80% пацієнтів з діабетом мають інші хронічні неінфекційні хвороби, з яких серцево-судинна патологія є основною причиною смертності. В Італії на діабет хворіє $\approx 5,5\%$ населення ($\sim 3,5$ млн осіб), причому за останні 30 років його поширеність зросла на 60%. Витрати на лікування діабету оцінюються в ≈ 10 млрд євро на рік.

Попри міжнародні докази ефективності метформіну в первинній профілактиці, в Італії цей препарат залишається переважно засобом лікування, а його застосування в людей з високим ризиком діабету або МС не є клінічною рекомендацією. Це ускладнило набір учасників у дослідженні MeMeMe, оскільки деякі лікарі відмовляли пацієнтів від участі через відсутність у них діабету.

Однак отримані результати чітко демонструють безпечність і ефективність метформіну в зменшенні ризику діабету та можливість швидкого регресу МС.

Щодо середземноморської дієти, то в дослідженні MeMeMe вона не продемонструвала захисного ефекту ані щодо діабету, ані щодо інших неінфекційних захворювань. Проте група метформін + дієта мала найкращі метаболічні результати – зменшення маси тіла, ІМТ, окружності талії, рівнів глюкози та ХС ЛПНЩ. Інші дослідження підтверджують, що середземноморська дієта сприяє регресу МС і зменшенню ожиріння.

Зрештою, дослідження показало, що пацієнти, які отримували лише метформін, мали значне покращення антропометричних показників. Це пояснюється тим, що метформін підвищує енергетичний обмін, активуючи адаптивний термогенез, гальмуючи синтез ліпідів і стимулюючи окислення жирних кислот через активацію АМРК. Окрім того, він сприяє зменшенню апетиту шляхом індукції анорексигенного метаболіту N-лактоїл-феніланіну.

Висновки

- У пацієнтів з МС застосування метформіну із середземноморською дієтою або без неї достовірно знижувало загальну частоту неінфекційних захворювань. Цей ефект повністю пояснюється профілактикою діабету: в групах плацебо зареєстровано 48 випадків діабету, тоді як у групах метформіну – лише 7.
- Порівняно з плацебо метформін зменшував ризик розвитку діабету на 80%, а метформін у поєднанні з дієтою – на 90%.
- Призначена схема лікування (500 мг/добу в 1-й місяць, 850 мг/добу в наступні 2 міс, 1700 мг/добу надалі) продемонструвала дуже добру переносимість. Після рандомізації лікування припинили лише 22 учасники, з них 21 – через легкі диспепсичні розлади, 1 – через збільшення рівнів печінкових ферментів.
- Дієтичне втручання не вплинуло на ризик діабету чи МС, але в комбінації з метформіном посилювало його корисні метаболічні ефекти.

Pasanisi P. et al. Metformin treatment with or without Mediterranean diet for the prevention of age-related diseases in people with metabolic syndrome: the MeMeMe randomized trial. *Diabetes Care*. 2025 Feb 1; 48 (2): 265-272.

Скорочений переклад підготував **Олексій Терещенко**

ВІД РЕДАКЦІЇ

МС є серйозною медичною та соціальною проблемою в Україні. Його поширеність коливається від 20 до 35%, при цьому жінки хворіють у 2,5 рази частіше. Ожиріння, що є одним із ключових компонентів МС, трапляється в 30% українців віком 25–30 років і майже в 50% – віком 45–50 років (Калмикова Ю.С., 2023). Ці фактори значно підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу, що робить питання його профілактики вкрай актуальним.

Італійське дослідження MeMeMe підтверджує доцільність раннього призначення метформіну з метою зниження ризику розвитку діабету навіть у людей, які ще не мають гіперглікемії натще, але відповідають критеріям МС. Водночас отримані дані свідчать, що середземноморська дієта без додаткового лікування метформіном не має суттєвого профілактичного ефекту.

Найголовніший висновок дослідження: метформін варто призначати пацієнтам з МС як ефективний і безпечний засіб первинної профілактики ЦД 2 типу. Серед доступних препаратів метформіну Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000 від «Берлін-Хемі» мають офіційні показання до зниження ризику або затримки розвитку ЦД 2 типу в дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та порушеннями вуглеводного обміну (порушеною толерантністю до глюкози, порушеною глікемією натще або підвищеним рівнем HbA1c), у яких спостерігається високий ризик маніфестації діабету та прогресування порушень, незважаючи на зміну способу життя.

Лікування слід починати з 1 таблетки препарату Сіофор® XR 500 1 р/добу під час уживання їжі ввечері. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза – Сіофор® XR 500 4 таблетки або Сіофор® XR 1000 2 таблетки (2000 мг метформіну) 1 р/добу під час уживання їжі ввечері.

Завдяки Сіофору XR українські лікарі мають у своєму розпорядженні ефективний, безпечний і доступний засіб для зниження ризику розвитку ЦД 2 типу.