



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 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 ≥ 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**



К. Бранд, У. Готтвальд-Хосталек, Німеччина; Е. Андаг-Сільва, Інститут охорони здоров'я та медичних наук Університету де Ла Саль, Філіппіни

Метформін у лікуванні синдрому полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є однією з найпоширеніших причин ановуляторного безпліддя серед жінок репродуктивного віку [1]. У світі кожна восьма жінка має СПКЯ, причому до 70% випадків не діагностуються [2]. СПКЯ може виявлятися низкою симптомів, включаючи надмірну масу тіла або ожиріння, дисменорею та численні прояви гіперандрогенії. Крім того, СПКЯ пов'язаний з підвищенням кардіометаболічних факторів ризику: дисглікемії, дисліпідемії, а також зі збільшеним довгостроковим ризиком розвитку переддіабету, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, гестаційного діабету та серцево-судинних захворювань.

Наразі відомо, що СПКЯ асоціюється з резистентністю тканин до дії інсуліну, що сприяє поглибленню гормональних порушень і негативним клінічним наслідкам, особливо при поєднанні з ожирінням [3]. Метформін використовується в Європі для лікування ЦД 2 типу вже понад 6 десятиліть. Його основним механізмом дії є зменшення інсулінорезистентності. Також метформін широко використовується поза затвердженими показаннями для лікування СПКЯ та був включений як варіант лікування до провідних міжнародних рекомендацій. Цей огляд містить оновлену інформацію про терапевтичне застосування метформіну в жінок із СПКЯ.

Потенційні механізми

Інсулінорезистентність та супутня гіперінсулінемія сприяють розвитку гіперандрогенії через зниження вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), у печінці та порушення балансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осей. Ці несприятливі наслідки інсулінорезистентності призводять, зокрема, до зниження фертильності у жінок із СПКЯ. Метформін знижує інсулінорезистентність, протидіючи несприятливим метаболічним та гормональним явищам при СПКЯ (рис.) [4]. Прийом метформіну призводить до нормалізації ритму продукції гонадотропін-рилізинг-гормона (ГнРГ) гіпоталамусом, зниження продукції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), а також збільшення рівня SHBG. Своєю чергою, підвищена експресія SHBG та білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), під час лікування метформіном знижує рівень вільних,

активних андрогенів та IGF-1 у крові. Нормалізація рівня ЛГ та співвідношення ЛГ:ФСГ є найвизначнішою терапевтичною дією метформіну, що впливає на фертильність жінок із СПКЯ [5, 6]. На клітинному рівні дія метформіну зумовлена значною мірою посиленням потоку через сигнальний шлях протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом – АМРК, що також пояснює більшу частину дії метформіну на рівень глюкози в крові при ЦД 2 типу [7]. Було описано низку інших клітинних процесів, на які впливає метформін, що також може мати сприятливий вплив при СПКЯ, зокрема зменшення системного запалення низького ступеня. Це узгоджується зі спостереженнями, що інсулінорезистентність є запальним станом [6].

Клінічні ефекти метформіну в жінок із СПКЯ

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є поширеними ознаками ожиріння. Однак численні клінічні дослідження показали, що метформін ефективно пом'якшує метаболічні наслідки СПКЯ незалежно від статусу ожиріння [8]. Крім того, метформін чинить відчутний позитивний вплив на репродуктивні можливості жінок із СПКЯ. У таблиці наведені основні терапевтичні ефекти метформіну при СПКЯ, які були встановлені в клінічних дослідженнях.

Що говорять експертні рекомендації?

2023 року вийшли оновлені рекомендації з менеджменту СПКЯ, розроблені за участю експертів із 71 країни [26]. В результаті аналізу

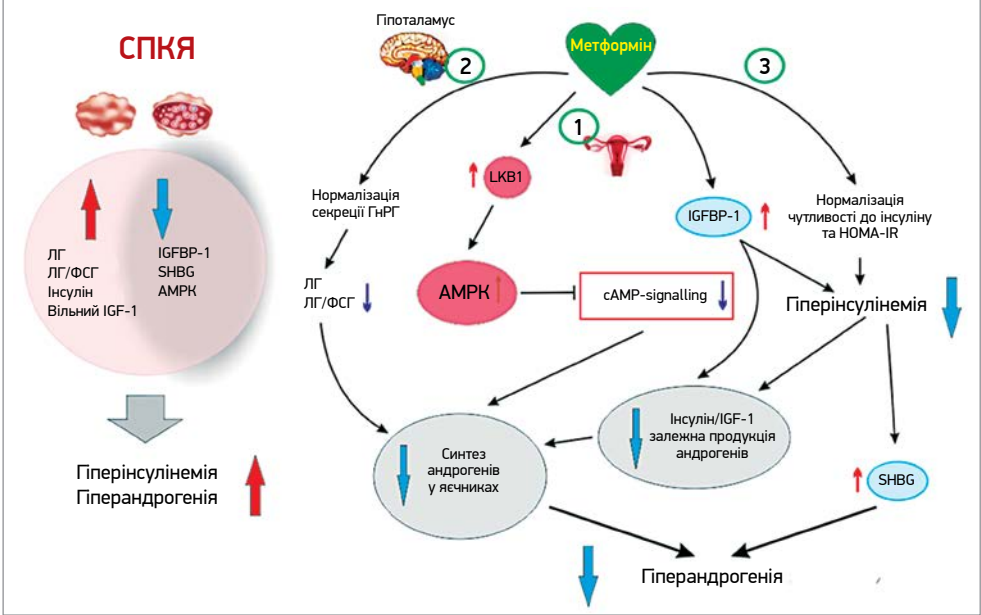


Рис. Потенційні терапевтичні механізми метформіну при СПКЯ

Примітки: ліворуч – стислий опис метаболічних порушень при СПКЯ, праворуч – ефекти метформіну в центральній нервовій системі сприяють покращенню функції гіпоталамо-яєчникової осі, натомість посилення сигналізації через шлях АМРК та зниження інсулінорезистентності протидіє розвитку гіперандрогенії, ключового аспекту в патогенезі СПКЯ. АМРК – протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності; IGFBP-1 – білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1; IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту-1; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; LKB1 – печінкова кіназа В1; SHBG – білок, що зв'язує статеві гормони.

доказової бази експерти підтвердили та розширили місце метформіну в лікуванні СПКЯ.

Монотерапія метформіном може бути доцільною в таких випадках:

- ✓ у дорослих жінок із СПКЯ та ІМТ ≥ 25 кг/м² для покращення антропометричних та метаболічних показників (обґрунтовано доказовими дослідженнями);
- ✓ у підлітків із СПКЯ або з ризиком його розвитку для регуляції менструального циклу;
- ✓ можна розглянути у дорослих із СПКЯ та ІМТ < 25 кг/м² (консенсусна рекомендація);
- ✓ можливе призначення метформіну перед застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) для контролю нерегулярних менструацій та якщо лікування КОК неможливе (для боротьби з гірсутизмом можуть знадобитися додаткові втручання);
- ✓ розглянути призначення метформіну перед застосуванням КОК для контролю кардіометаболічних факторів ризику;
- ✓ якщо метформін застосовується лише для лікування жінки з СПКЯ та ановуляторним безпліддям, але немає інших факторів ризику безпліддя, жінкам слід повідомити, що існують ефективніші підходи до лікування ановуляції.

Рекомендації щодо застосування метформіну разом з іншими засобами

- ◆ Метформін у поєднанні з КОК може бути найсприятливішим для жінок із СПКЯ та ІМТ > 30 кг/м² із переддіабетом або факторами ризику діабету.
- ◆ Метформін у поєднанні з КОК не є ефективнішим, ніж будь-який з них окремо, для дорослих із СПКЯ та ІМТ < 30 кг/м².
- ◆ Призначити кломіфену цитрат перед метформіном для покращення овуляції та ймовірності успішної вагітності жінкам з ановуляторним СПКЯ та відсутністю інших факторів ризику безпліддя (розглянути обидва препарати разом, а не кожен окремо для цих жінок).
- ◆ Поінформувати жінок щодо ризику багатоплідної вагітності при призначенні кломіфену цитрату ($\pm$ метформін).
- ◆ Взяти до уваги, що вимоги до моніторингу при застосуванні кломіфену цитрату з метформіном такі ж, як і для кломіфену цитрату окремо.

Метформін та допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) у жінок із СПКЯ

- ◆ Метформін може використовуватися як додаткова терапія до та/або після стимуляції яєчників під час тривалого протоколу ДРТ для зменшення ризику синдрому гіперстимуляції яєчників та викидня.

- ◆ При виборі тривалого протоколу ДРТ слід розпочати прийом метформіну на початку лікування агоністом ГнРГ та продовжувати до отримання успішного тесту на вагітність або продовжувати ще далі, якщо це показано.
- ◆ Обережно титруйте метформін (для оптимізації шлунково-кишкової переносимості) до дози 1000-2500 мг/добу.

Інші рекомендації щодо метформіну

- ◆ Розглянути можливість застосування метформіну, якщо це доречно, для зниження ризику передчасних пологів та обмеження надмірного збільшення маси тіла під час гестації у вагітних із СПКЯ.
- ◆ Поінформувати жінок, що наслідки впливу метформіну на здоров'я потомства в довгостроковій перспективі залишаються незрозумілими, і є припущення щодо збільшення маси тіла в дитинстві, хоча причинно-наслідкового зв'язку не визначено.
- ◆ Розглянути можливість застосування метформіну для пом'якшення несприятливого психологічного впливу СПКЯ (також розглянути можливість видалення волосся, зміни способу життя, використання КОК).
- ◆ Розглянути можливість призначення метформіну перед інзитолом при гірсутизмі та центральному ожирінні.

Висновки

СПКЯ – це інсулінорезистентний стан, який призводить до гіперандрогенії та ановуляторного безпліддя. Міжнародні рекомендації підтримують призначення метформіну деяким жінкам із СПКЯ. Метформін сприяє зменшенню інсулінорезистентності та пов'язаних із цим гормональних і метаболічних порушень, підвищує частоту овуляції, вірогідність настання вагітності та живонародження, особливо при застосуванні разом із кломіфену цитратом. Продовження прийому метформіну до кінця першого триместру в ефективній дозі (1000-2000 мг/день) може допомогти знизити ризик викиднів. Метформін також може бути корисним для жінок із СПКЯ, які отримують один із видів ДРТ (зокрема, тривалий протокол з агоністом ГнРГ): він збільшує частоту настання вагітності та знижує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників. У разі досягнення успішної вагітності метформін зазвичай безпечний для матері та дитини.

Brand K., Gottwald-Hostalek U., Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiologic process and fertility outcomes. Women's Health (2025). Volume 21.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

Таблиця. Зведений огляд ефектів метформіну в жінок із СПКЯ за даними клінічних досліджень та метааналізів	
Параметр	Доведені ефекти метформіну в жінок із СПКЯ
Гормони	Лікування метформіном знижує загальний тестостерон, андростендіон та індекс вільних андрогенів. Рівень інсуліну натщесерце знижується, що пов'язано зі зменшенням інсулінорезистентності (HOMA-IR) [9-12]
Овуляція	Метформін ефективний для покращення частоти овуляції окремо (порівняно з плацебо або відсутністю лікування) або в комбінації з кломіфену цитратом (порівняно з будь-яким із препаратів окремо). Монотерапія метформіном видається менш ефективною, ніж монотерапія кломіфену цитратом або летрозолом. Додавання метформіну до летрозола не покращило частоти овуляції порівняно з летрозолом окремо [13, 14]
Вагітність	Лікування метформіном покращує клінічний рівень вагітності у жінок із СПКЯ, особливо в поєднанні з кломіфену цитратом. Летрозол ефективніший, ніж монотерапія метформіном, і аналогічний або ефективніший, ніж метформін + кломіфену цитрат. Прийом метформіну слід продовжувати протягом щонайменше 6 міс [13-16]
Живонародження	Метформін окремо або в поєднанні з кломіфену цитратом ефективно покращує рівень живонародження у жінок із СПКЯ, які намагаються завагітніти, порівняно з плацебо або відсутністю лікування. При терапії метформіном досягається рівень живонародження, зрівняний із застосуванням кломіфену цитрату, якщо його приймати протягом щонайменше 6 міс. Летрозол є аналогічним або ефективнішим, ніж кломіфену цитрат + метформін [13, 14]
Викидні	Метформін не збільшує ризику викидня. Деякі дослідження показали захисний ефект метформіну проти викидня, якщо його продовжувати приймати до кінця першого триместру вагітності [13, 14]
Маса тіла	Метааналізи показують, що клінічно значуща втрата маси тіла відбувається при застосуванні метформіну в популяціях жінок із СПКЯ [17, 18]
Психологічний добробут та якість життя	Метформін, як і інші методи лікування СПКЯ, покращує більшість показників якості життя. Обсерваційні дослідження пов'язують застосування метформіну при СПКЯ зі зменшенням ризику тяжкої депресії та біполярного розладу [19-22]
Застосування метформіну під час ДРТ	Метааналітичні дані свідчать про збільшення рівня вагітності без впливу на рівень живонароджуваності у жінок із СПКЯ, які отримують ДРТ із тривалим застосуванням агоністів ГнРГ. Немає доказів користі метформіну в жінок, які отримують короткий протокол лікування антагоністами ГнРГ. Лікування метформіном зменшує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників під час ДРТ [23, 24]
Безпека метформіну при вагітності	Метформін безпечний для застосування під час вагітності без ризику несприятливих наслідків для вагітності або новонародженого. Лікування метформіном під час вагітності не збільшує ризику викидня або передчасних пологів (і може зменшити надмірний ризик цих подій, спричинений самим СПКЯ). Метформін може зменшити ризик гестаційного діабету. Немає надмірного ризику гестаційної гіпертензії або преєклампсії при лікуванні метформіном [13, 16, 25]

Примітки: ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; ГнРГ – гонадотропін-рилізинг-гормон; HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності.