



# Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

▶ Один раз на добу<sup>1</sup>

▶ 24-годинна дія<sup>1</sup>

▶ Пролонговане вивільнення<sup>1</sup>



### СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500<sup>1</sup>

**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 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.

**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**

# Прийом метформіну батьком і ризик вроджених вад розвитку в дитини

Популяційне крос-національне когортне дослідження в Норвегії та Тайвані

Серед чоловіків репродуктивного віку спостерігається зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) 2 типу, що відображає загальносвітові тенденції (Sun H. et al., 2022). Можливий негативний вплив цього захворювання на чоловічу репродуктивну функцію реалізується на багатьох рівнях, включаючи зниження життєздатності сперматозоїдів і пригнічення продукування тестостерону в гонадах (Temidayo S.O. et al., 2018; Maresch C.C. et al., 2018). Ожиріння – стан, який зазвичай супроводжує ЦД 2 типу, – також становить серйозний ризик щодо зниження фертильності через порушення сперматогенезу (Venigalla G. et al., 2023). Як стартовий цукрознижувальний засіб у лікуванні ЦД 2 типу широко використовується метформін. Однак існує певна стурбованість щодо його потенційного шкідливого впливу як на чоловіче репродуктивне здоров'я, так і на майбутніх нащадків.

На сьогодні розуміння безпеки застосування метформіну батьком відносно до здоров'я нащадків є дещо обмеженим. Хоча в попередніх дослідженнях виявлено зв'язок між прийомом метформіну чоловіками та ризиком вроджених вад у їхніх дітей (Wensink M.J. et al., 2022), біологічна достовірність цього зв'язку в людей залишається незрозумілою (Nørgård B.M. et al., 2022). Крім того, через певну обмеженість досліджуваної когорти представниками однієї національності та недостатній контроль за супутніми факторами, включаючи ЦД 2 типу, тяжкість гіперглікемії та інші пов'язані з ЦД стани, питання про причинно-наслідковий зв'язок між вживанням метформіну батьком і ризиком вроджених вад у дітей залишаються невирішеними. Щоб надати подальші рекомендації стосовно лікування ЦД у чоловіків репродуктивного віку, проведено крос-національне когортне дослідження з використанням баз даних Норвегії та Тайваню, в якому оцінили зв'язок між прийомом метформіну батьком і ризиком вроджених вад розвитку в нащадків.

За використання популяційних баз даних Норвегії та Тайваню були ідентифіковані всі одноплідні вагітності, що завершилися народженням живих дітей із 2010 по 2021 рік у норвезькій когорті та із 2004 по 2018 рік у тайванській когорті.

Оскільки процес розвитку сперматозоїдів, включаючи сперматогенез і дозрівання в придатку яєчка, триває  $\approx 3$  міс (Neto F.T. et al., 2016), вважали, що батько застосовував метформін, якщо дні прийому препарату збігалися із 3 міс, що передували настанню вагітності.

Первинним результатом була будь-яка вроджена вада розвитку, а вторинним – вади розвитку окремих органів відповідно до настанови Європейського нагляду за вродженими аномаліями (EUROCAT). Як можливі параметри впливу оцінювали характеристики з боку батька, як-от вік, тяжкість ЦД, хронічні супутні захворювання (гіпертонія, гіперліпідемія, психічні захворювання) та вживання ліків (інсулін, похідні сульфонілсечовини, інші протидіабетичні, антигіпертензивні, серцево-судинні, психотропні препарати) як фактори, що ускладнюють перебіг ЦД. Окрім того, були проаналізовані характеристики з боку матері та спосіб життя щодо можливого їхнього впливу на ризик вроджених вад розвитку.

## Результати

### Характеристики когорти

Було ідентифіковано 619389 нащадків із даними про батька в норвезькій когорті протягом 2010-2021 рр. і 2563 812 нащадків у тайванській когорті протягом 2004-2018 рр. Серед них батьки 2075 (0,3%) дітей у Норвегії та 15 276 (0,6%) дітей у Тайвані приймали метформін у період розвитку сперматозоїдів. Порівняно із чоловіками, які не приймали метформін, ті, хто приймав його, були старшими за віком, частіше страждали на ЦД та інші хронічні захворювання, зокрема гіпертонію, гіперліпідемію, психічні розлади; також частіше приймали інші типи цукрознижувальних препаратів, серцево-судинні й психотропні засоби. Їхні партнерки також частіше були старшими та страждали на ЦД і ожиріння.

### Ризик вроджених вад розвитку

У норвезькій когорті вроджені вади розвитку спостерігалися в 24 041 (3,9%) нащадка чоловіків, які не приймали метформін, порівняно зі 104 (5,0%) нащадками батьків, котрі приймали його в період розвитку сперматозоїдів. Прийом метформіну батьком асоціювався з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку (нескоригований відносний ризик (ВР) 1,29; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,07 до 1,55). Аналогічно в тайванській когорті вроджені вади розвитку були діагностовані в 79 278 (3,1%) нащадків чоловіків, які не приймали метформін, порівняно із 512 (3,4%) нащадками батьків, котрі приймали його, що відображає незначне збільшення нескоригованого ВР до 1,08 (95% ДІ від 0,99 до 1,17).

При оцінці винятково в когорті чоловіків із ЦД 2 типу серед норвезьких батьків ступінь ризику значно не зменшився, але знизилася точність (обмежений ВР 1,20; 95% ДІ від 0,94 до 1,53). У тайванській когорті обмежений ВР 0,93 (95% ДІ від 0,80 до 1,07) свідчив про відсутність зв'язку між прийомом метформіну батьком

і вродженими вадами розвитку в дитини, коли був врахований такий фактор, як показання для призначення метформіну.

Після повного коригування всіх можливих факторів впливу оцінка ризику змістилася до нуля в норвезькій когорті (зважений ВР 0,98; 95% ДІ від 0,72 до 1,33). Для тайванської когорти скоригована оцінка ризику залишилася схожою на оцінку, отриману в когорті, яку склали винятково чоловіки із ЦД 2 типу (ВР 0,87; 95% ДІ від 0,74 до 1,02). Об'єднання скоригованих оцінок прийому метформіну батьком із норвезької та тайванської когорти надало зважений ВР 0,89 (95% ДІ від 0,77 до 1,03;  $I^2=0,0\%$ ).

При дослідженні ризику розвитку органоспецифічних аномалій не було виявлено підвищеного зв'язку із застосуванням батьком метформіну, а також впливу дози на різні типи вад.

### Порівняння за участю сиблінгів

До порівняльного дослідження було залучено 76 пар сиблінгів із норвезької та 581 пару з тайванської когорти. Після поправки на можливі фактори впливу, спільні для братів і сестер, застосування батьком метформіну в період розвитку сперматозоїдів не пов'язувалося з ризиком вроджених вад розвитку в нащадків ні в норвезькій (скоригований ВР 0,83; 95% ДІ від 0,43 до 1,59), ні в тайванській когорті (ВР 0,84; 95% ДІ від 0,68 до 1,04).

### Чутливість та попередній аналіз даних

Як у норвезькій, так і в тайванській когорті отримано узгоджені результати після модифікації визначення ЦД 2 типу та факту застосування метформіну (щонайменше одного рецепта, виписаного в 3-місячний період перед вагітністю), виключення матерів із факторами ризику, включення до аналізу чоловіків-батьків віком <45 років або матерів віком <35 років. За найсильніших припущень, перевірених на потенційне упередження відбору через обмеження лише живонародженими нащадками, ВР залишався <1,30 для будь-яких вроджених вад розвитку як у норвезькій, так і в тайванській когорті. У попередньому аналізі оцінено зв'язок між прийомом батьком сульфонілсечовини, інсуліну чи інгібітора дипептидилпептидази-4 до вагітності та ризиком будь-яких вроджених вад розвитку в когорті чоловіків із ЦД 2 типу. Не було виявлено суттєвого збільшення ризику, пов'язаного із застосуванням будь-якого із цих препаратів.

## Обговорення

В цьому популяційному крос-національному дослідженні, що включало  $\approx 3,2$  млн вагітностей з даними про батьків із Норвегії та Тайваню, після поправки на ЦД 2 типу й інші потенційні обтяжувальні фактори не було виявлено збільшення ризику будь-яких вроджених вад розвитку в дітей, народжених від чоловіків-батьків, котрі застосовували метформін у період розвитку сперматозоїдів. Окрім того, не виявлено жодного зв'язку з органоспецифічними вадами розвитку, включаючи аномалії статевих органів, про зв'язок яких із прийомом метформіну повідомлялося раніше (Wensink M.J. et al., 2022). Крім того, ці результати узгоджувалися під час порівняння між братами і сестрами з урахуванням таких факторів, як генетичні або сімейні характеристики.

Попереднє дослідження, проведене в Данії, виявило зв'язок між вживанням батьком метформіну в період до настання вагітності та вродженими вадами розвитку (Wensink M.J. et al., 2022), який було підтверджено при повторному аналізі (Nørgård B.M. et al., 2022). Однак результати, отримані в цьому дослідженні, не підтверджують таких висновків і свідчать, найімовірніше, про плутанину, ніж про причинно-наслідковий зв'язок. Загалом прийом батьком ліків може впливати на ризик вроджених вад розвитку в дітей двома шляхами: по-перше, через прямий вплив на ДНК сперматозоїдів, по-друге, опосередковано через передачу фармакологічної речовини із сім'яною рідиною, що впливає на організм матері. З огляду на те що метформін не чинить рекомбіногенної або мутагенної активності у фармакологічних концентраціях (Marshall R.A. et al., 2006), перший шлях є малоімовірним, а часове вікно застосування препарату, обране в цьому дослідженні, не дозволяє оцінити другий шлях. Хоча

було припущено, що основою підвищеного ризику вроджених вад розвитку в нащадків від вживання метформіну батьком є епігенетичне підґрунтя, отримані в цьому дослідженні результати не підтверджують біологічного причинного механізму в людей.

На відміну від результатів данського дослідження, в цьому випробуванні проведено скоригований аналіз у когорті, яку склали винятково чоловіки з діагнозом ЦД 2 типу, щоб зменшити потенційну плутанину за показаннями призначення метформіну, супутніми захворюваннями та способом життя. Вікові обмеження та виключення з аналізу батьків із метаболічним синдромом обумовлено доведеним зв'язком цих факторів із ризиком вроджених вад (Zhu J.L. et al., 2005; Yu B. et al., 2023).

Певне занепокоєння в попередньому данському дослідженні зумовив неоднозначний вплив рівня глікемії на підвищення ризику вад розвитку в нащадків, пов'язаний із прийомом метформіну батьком. Проте аналіз поточного дослідження свідчить про те, що прямий вплив рівня глікемії навряд чи є суттєвим. У норвезькій когорті, що включала батьків із ЦД 2 типу, не було виявлено суттєвого впливу цього показника на оцінку ризику, що збігається з результатами попередніх досліджень (Wensink M.J. et al., 2022; Mills J.L. et al., 1982).

Отже, відмінності між результатами, отриманими в цьому дослідженні (порівняно з данським), можуть пов'язуватися з ретельнішим контролем факторів, що впливають на ризик, включаючи тяжкість ЦД, стани, пов'язані з метаболічним синдромом, хронічні захворювання, вживання супутніх лікарських засобів, а також характеристики матері, а не лише рівень глікемії.

## Висновки

Отримані результати свідчать про те, що прийом батьком метформіну в період розвитку сперматозоїдів не пов'язувався з підвищеним ризиком будь-яких вроджених вад розвитку в дітей. Крім того, не виявлено помітного збільшення ризику будь-яких органоспецифічних вад, включаючи вади розвитку статевих органів. Ці результати заспокоюють і можуть допомогти лікарям в ухваленні обґрунтованих рішень під час вибору метформіну для лікування ЦД 2 типу в чоловіків, які планують батьківство.

За матеріалами Meng L. et al. Paternal metformin use and risk of congenital malformations in offspring in Norway and Taiwan: population based, cross national cohort study BMJ 2024; 387: e080127.

Реферативний огляд підготувала **Марія Ареф'єва**

## ДОВІДКА «ЗУ»

Монотерапія метформіном призначається найчастіше як стартове лікування ЦД і характеризується найвищою прихильністю пацієнтів, а також має високий показник утримання на терапії (Raun E. et al., 2012). Клінічне застосування метформіну в чоловіків репродуктивного віку, які планують стати батьками, було поставлено під сумнів результатами нещодавнього дослідження щодо ризику розвитку вроджених вад у дітей, пов'язаних із застосуванням метформіну батьком (Wensink M.J., 2022).

У проведеному у 2024 р. популяційному крос-національному дослідженні, яке включало близько 3,2 млн вагітностей з даними про батьків із Норвегії та Тайваню, після поправки на ЦД 2 типу й інші потенційні обтяжувальні фактори, не було виявлено збільшення ризику будь-яких вроджених вад розвитку в немовлят, народжених від батьків, які приймали метформін під час розвитку сперматозоїдів. Результати свідчать про те, що метформін зберігає свій поточний клінічний профіль як початковий пероральний засіб для контролю рівня глюкози в чоловіків із ЦД 2 типу, які планують батьківство.

В Україні метформін європейського виробництва представлений, зокрема, лінійкою препаратів Сіофор® (фармацевтична компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) у формах негайного вивільнення в дозах 500, 850 та 1000 мг і пролонгованого вивільнення Сіофор® XR у дозах 500 та 1000 мг. Сіофор® показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих і дітей віком >10 років, особливо за наявності надлишкової маси тіла, неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження. Сіофор® XR призначається для лікування та профілактики ЦД 2 типу в дорослих. Сіофор® можна застосовувати як монотерапію, або з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або в комплексі з інсуліном.