

# Выбор сахароснижающего препарата с позиций эффективности и безопасности: возможности Сиофора в лечении сахарного диабета 2 типа



**Бирюкова Е.В.**

Московский медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии, г. Москва

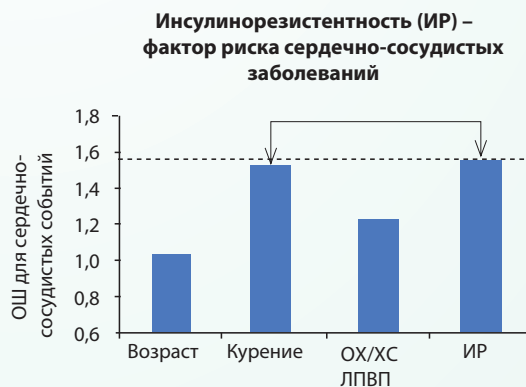
**Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается актуальной проблемой нашего времени, частота недуга непрерывно растет. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения заболевания, хронические осложнения диабета до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. К моменту диагностики СД 2 у половины пациентов уже присутствуют диабетические осложнения, которые приводят к ухудшению качества жизни ранней инвалидизации и преждевременной смертности.**

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается актуальной проблемой нашего времени, частота недуга непрерывно растет. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения заболевания, хронические осложнения диабета до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. К моменту диагностики СД 2 у половины пациентов уже присутствуют диабетические осложнения, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности.

В настоящее время для лечения СД 2 применяется широкий арсенал сахароснижающих средств [2]. Однако подбор терапии остается проблемой, что в ряде случаев связано с риском гипогликемических состояний. Еще одним препятствием к эффективному лечению заболевания является и то обстоятельство, что большин-

ство пациентов с СД 2 имеют избыточную массу; с годами она зачастую увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [4, 10, 12]. К тому же ожирение, особенно его висцеральная форма, является значимым фактором риска ССЗ, и увеличивает вероятность развития осложнений СД 2 [3].

Выбор инсулинорезистентности (ИР) в качестве терапевтической мишени позволяет улучшить чувствительность к инсулину и дополнительно воздействовать на метаболические и другие нарушения [4, 5, 14]. Масштабные научные исследования продемонстрировали существенную роль ИР в преждевременном развитии



**Рисунок 1.** Инсулинорезистентность – ведущий фактор риска развития ССЗ

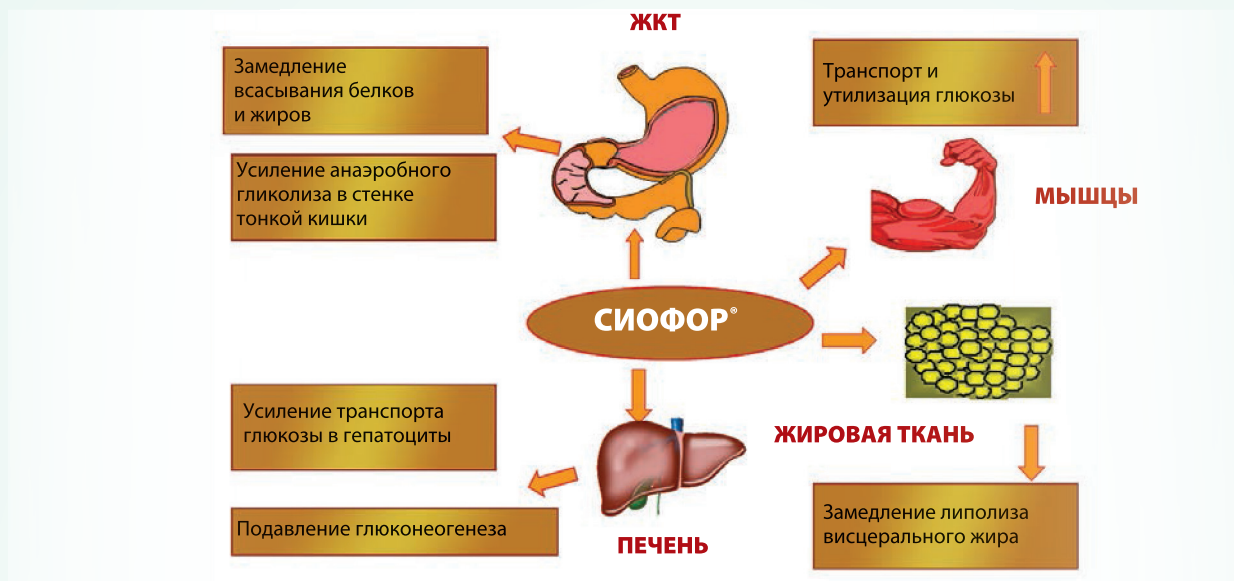


Рисунок 2. Точки приложения и механизм действия метформина (Синофор)

и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также повышении риска острых макроваскулярных осложнений (рис. 1) [1, 13]. Даже при нормальных показателях гликемии, ИР приводит к развитию целого ряда патологических сдвигов, включая эндотелиальную дисфункцию, типичную атерогенную дислипидемию, нарушение процесса фибринолиза.

**Какие терапевтические эффекты присущи метформину и делают это средство препаратом первой линии в лечении СД 2?**

В настоящее время во всех алгоритмах и рекомендациях по фармакотерапии СД 2 (РАЭ, ADA/EASD, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания, CDA, Canadian Diabetes Association и др.) метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД 2. Терапевтические эффекты метформина являются результатом его воздействия на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей (рис. 2) [9, 14, 15]. У большинства больных СД 2 в ночные часы наблюдается избыточная продукция глюкозы печенью, следствием которой яв-

Высокий уровень глюкозы плазмы крови натощак связан с высоким риском развития ишемической болезни сердца

Мета-анализ 102 проспективных исследований 700 000 участников, ранее не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями

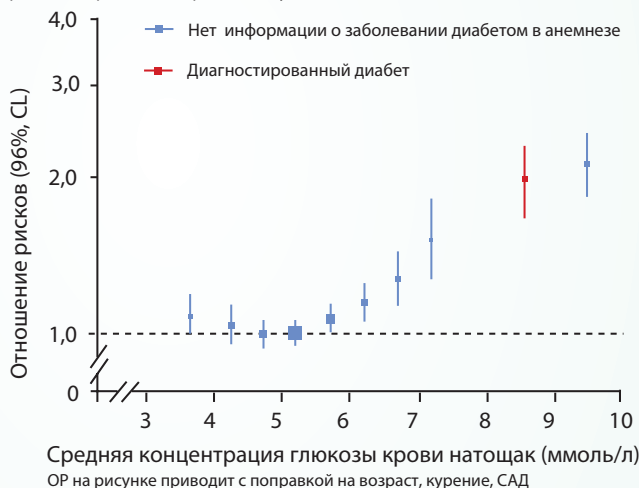


Рисунок 3. Гликемия натощак и риск развития ИБС

ляется гипергликемия натощак, ухудшение чувствительности к инсулину в течение дня. Метформин снижает гепатическую продукцию глюкозы (в основном подавляя глюконеогенез), тем самым уменьшая уровень гликемии натощак на 25–30% [4, 17]. Важно, что существует прямая связь между развитием ССЗ и не только постпрандиальной гипергликемией, но и гликемией натощак (рис. 3). Так, при уровне гликемии натощак, превышающем 6,1 ммоль/л, риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года по-

вышался в 1,33 раза [6].

Кроме того, на фоне терапии метформинном происходит увеличение поглощения глюкозы печенью, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению тканевой чувствительности к инсулину на 18–50% [4, 5]. Под влиянием метформина происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы, увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [17, 18]. Кроме того, мет-

формин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии, поскольку замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Благодаря всем указанным эффектам метформина происходит улучшение углеводного обмена без риска гипогликемических состояний, что является неоспоримым достоинством препарата [15]. Итак, сочетанное воздействие на различные патофизиологические нарушения при СД 2 обеспечивает хороший сахароснижающий потенциал метформина (табл. 1).

Таблица 1. Эффекты терапии метформином на показатели углеводного обмена у больных СД 2

Показатель	
Гликемия натощак, ммоль/л	Снижение на 2,8–3,9
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Снижение на 3,0–6,0
HbA <sub>1c</sub> , %	Снижение на 1,5–2,0

СД 2 является хроническим прогрессирующим заболеванием, и ответ на неинсулиновые препараты напрямую связан с сохранением функциональной активности β-клеточного аппарата поджелудочной железы [11]. С практических позиций важно, что метформин не оказывает прямых эффектов на клетки, более того его применение приводит к закономерному уменьшению гиперинсулинемии, что способствует сохранению секреторного потенциала клеток и является важным преимуществом препарата [13, 18]. На фоне уменьшения ИР базальный уровень инсулина в сыворотке крови снижается в среднем на 30%.

Проблемой лечения СД 2 нередко является повышение массы тела пациентов. На фоне терапии метформином у тучных пациентов с СД 2 часто наблюдается уменьшение массы тела либо отсутствует её увеличение [2, 5]. Примечательно, что применение метформина со-

Таблица 2. Кардиопротективные эффекты метформина

Снижение гипергликемии
Улучшение диастолической функции миокарда
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10–20%)
Подавление окислительного стресса
Снижение пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов
Улучшение релаксации сосудов
Усиление капиллярного кровотока
Снижение проницаемости сосудов, неоангиогенеза
Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

провождается подавлением выработки орексигенного пептида грелина, и напротив, повышением концентрации глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего анорексигенным действием, что отчасти объясняет некоторые метаболические эффекты препарата [8].

В настоящее время СД 2 рассматривается как эквивалент наличия у больного клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что выдвигает серьезные требования к долгосрочной кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов [1, 2, 12]. Оценивая эффективность метформина, традиционно обращаются к контролю гликемии, однако отдельного внимания заслуживают его положительное воздействие на липидный профиль, гемостаз и реологию крови, на эндотелиальную функцию и др., не связанное с антигипергликемическим действием [1, 9, 10] (табл. 2).

Хорошая иллюстрация сказанного – это результаты UKPDS, касающиеся общих и сердечно-сосудистых исходов. Вспомним, что лечение метформином в течение 12 лет по сравнению с терапией

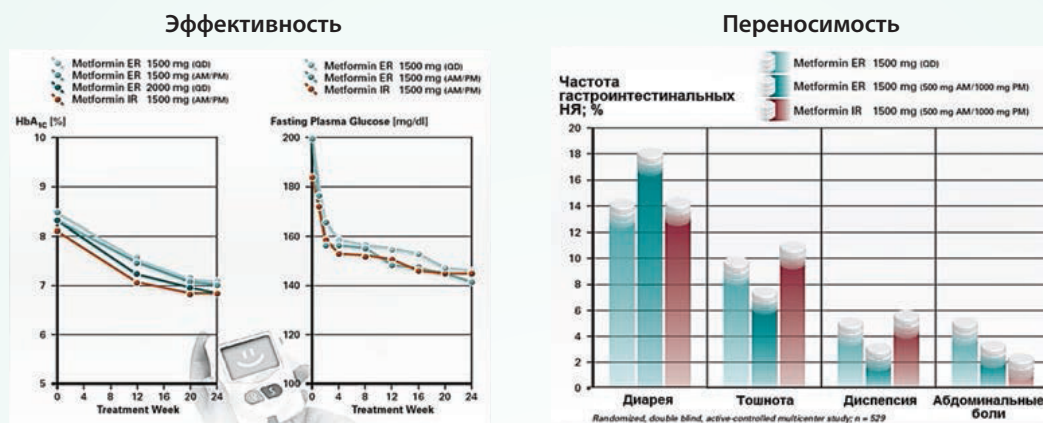
ПСМ и инсулином в большей степени улучшало прогноз больных СД 2, снижая на 32% риск развития любых осложнений СД, на 36% – риск смерти по любой причине, а риск смерти, связанной с осложнениями СД и риск инфаркта миокарда – на 42 и 39% соответственно [19].

Примерно половина пациентов с СД 2 имеют нарушения липидного обмена. В клиническом плане важны эффекты метформина, направленные на уменьшение липотоксичности. В целом лечение метформином сопровождается благоприятными изменениями в липидном профиле крови: снижением концентрации триглицеридов на 10–20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10–20% [1, 14, 15].

Метформин пролонгированного высвобождения (ER) в сравнении с обычной формой (IR)

В сравнительном исследовании Schwartz S. и соавт. [16] наряду с сахароснижающей эффективностью и безопасностью оценивали динамику показателей липидного профиля крови при применении лекарственных форм метформина с быстрым высвобождением (500 мг утром и 1000 мг вечером) и медлен-

## Метформин пролонгированного высвобождения (ER) в сравнении с обычной формой (IR)



Эффективность и переносимость сопоставимы

**Рисунок 4.** Эффективность и безопасность различных лекарственных форм метформина

ным высвобождением, назначенных в следующих дозах и режимах: 1500 мг/сут., 1500 мг/сут., разделенных на 2 приема – 500 мг утром и 1000 мг вечером и 2000 мг/сут.) у пациентов с СД 2. При анализе динамики показателей углеводного обмена можно отметить, что уже через 1 мес. средний уровень глюкозы натощак достоверно снизился во всех группах, при этом более выраженное снижение показателя наблюдалось через 8 мес. лечения (рис. 4). Достигнутый уровень гликемии натощак сохранялся до конца исследования; достоверные различия на всех этапах исследования между группами отсутствовали. Результаты по снижению  $HbA_{1c}$  были сопоставимы в группах терапии, получавших метформин быстрого и медленного высвобождения в одинаковой дозе. Несколько большее снижение  $HbA_{1c}$  к концу исследования было отмечено в группе терапии, получавшей 2000 мг/сут. метформина медленного высвобождения.

К концу исследования только в группе, получавшей метформин с медленным высвобождением, наблюдалась тенденция к росту уровня триглицеридов, что было отмечено и в другом исследовании [7]. По мнению авторов, прием метформина быстрого высвобождения с едой положительно воздействует на постпрандиальную гипертриглицеридемию и увели-

ченный поток СЖК (результат повышения циркулирующих липидов за счет жиров пищи), подобный эффект не свойственен форме с медленным высвобождением. Конечно, данные этого исследования тяжело экстраполировать на длительный период лечения препаратом у пациентов с СД 2, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Подавляя повышенную адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, липоидоз, метформин влияет на пусковые механизмы развития атеросклеротического поражения. Примечательно, что метформин снижает экспрессию рецепторов, которые вовлечены в процессы внутриклеточного накопления липидов [1, 5, 10]. Кроме того, под влиянием метформина ускоряется катаболизм ЛПНП, что способствует их конверсии в ЛПВП, снижается аккумуляция эфиров холестерина в аорте. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферацию ГМК сосудов, подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы, уменьшает экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и E-селектин [5, 9, 14].

Не последнюю роль в кардиоваскулярных эффектах метфор-

мина играет влияние препарата на систему гемостаза и реологию крови [4]. Результаты исследований свидетельствуют об улучшении процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня и активности ингибитора активатора плазминогена, инактивирующего тканевый активатор плазминогена [43].

Лечение метформином (например, препаратом **Сиофор®**) обычно инициируют с 500–850 мг, принимаемых во время ужина или на ночь. Во избежание нежелательных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата, которую следует постепенно увеличивать на 500–850 мг каждую 1–2 недели. При правильном назначении метформин вызывает мало побочных эффектов. Максимальная целесобразная доза составляет 2500 мг/сут. в режиме 2–3 приемов, назначение больших доз препарата не приводит к дальнейшему улучшению гликемического контроля, и может сопровождаться увеличением частоты побочных гастроинтестинальных эффектов. Так, в уже цитируемом выше исследовании Schwartz S. и соавт. [16] частота побочных эффектов со стороны ЖКТ, за исключением тошноты, лекарственных форм метформи-

на с быстрым высвобождением и медленным высвобождением была невысока и сопоставима.

Стоит еще раз отметить, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформинном практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина  $\beta$ -клетками.

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин.), острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств), состояния гипоксии лю-

бой природы, декомпенсация СД, а также злоупотребление алкоголем.

**Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает  $HbA_{1c}$  на 0,6–2,4% [2, 5, 11]. Такая вариабельность степени снижения гликемии связана с исходным уровнем гликемии до инициации лечения метформинном. Отсутствие достижения целевого уровня  $HbA_{1c}$  на фоне монотерапии метформинном свидетельствует о значительном нарушении секреторной активности  $\beta$ -клеток. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина с сахароснижающим препаратом иного механизма действия. При комбинированной**

**терапии метформин назначают с сульфонилмочевинной, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами ГПП-1, ингибиторами ДПП-4, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии [13, 14]. Отдельно следует отметить, что эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина, при таком варианте значительно улучшается чувствительность тканей к инсулину, как результат, суточная доза инсулина снижается в среднем на 17–30%, уменьшается риск гипогликемий, не увеличивается риск прибавки массы тела [14, 15].**

### Список литературы

1. Abbasi F, Chu J.W., McLaughlin T. et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2004; 53 (2): 159–164.
2. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2006; 3 (3): 147–158.
3. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (1): 104–112
4. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574–579.
5. Cicero A.F., Tartagni E., Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *AMS* 2012; 8 (5): 907–17.
6. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
7. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:28–39.
8. Gagnon J., Sheppard E., Anin Y.I. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells. *Diab., Obes and Metab* 2012; 153 (8): 3646–356.
9. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S45–6S52.
10. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear Factor- $\kappa$ B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (3): 611–617.
11. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (2): 193–206.
12. Meier M., Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:859–871.
13. Ouslimani N., Mahrouf M., Peynet J. et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1. *Metabolism* 2007; 56 (3): 308–313.
14. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. *Vasc Dis Res* 2008; 5:157–167.
15. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013; 39 (3): 179–90.
16. Schwartz S. et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:759–764.
17. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (6): 253–270.
18. Viollet B., Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol* 2013; 74 (2): 123–9.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*. 1998; 352:854–8.

Впервые опубликовано в журнале «Поликлиника», 1/2014, стр. 16–20.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Сиофор® 1000

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15.08.2012 г. №616

## Торговое название

Сиофор®1000

## МНН

Метформин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг

## Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – метформина гидрохлорида 1000 мг (что соответствует 780 мг метформина), вспомогательные вещества: состав ядра: гипромеллоза, повидон (K25), магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза (5 мПа с), макрогол 6000, титана диоксид (E171).

## Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатой формы с клиновидным углублением «snap-tab» на одной и риской на другой стороне, почти без запаха.

Таблетку можно разделить на две равные части.

## Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды  
Код АТХ A10BA02

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

После приема метформина гидрохлорида внутрь  $t_{max}$  составляет 2,5 часа. Абсолютная биодоступность равна 50-60%. После приема внутрь неабсорбированная фракция, выделяемая из кала, составила 20-30%.

Всасывание метформина после приема внутрь имеет насыщаемый и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина нелинейна.

При стандартных дозах и схемах применения метформина гидрохлорида равновесная концентрация в плазме достигается в течение 24-48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальный уровень метформина в плазме ( $C_{max}$ ) не превышал 4 мкг/мл при использовании максимальных доз.

Пища сокращает степень и немного скорость всасывания метформина. После применения метформина гидрохлорида в дозе 850 мг наблюдалось уменьшение максимальной концентрации в плазме на 40%, площади под кривой (AUC) на 25% и увеличение времени достижения максимальной концентрации на 35 минут.

#### Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. Метформина гидрохлорид проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови меньше максимальной концентрации в плазме и достигается примерно в то же время. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичную камеру распределения. Средний объем распределения ( $V_d$ ) составляет от 63 до 276 л.

### Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов в организме человека не обнаружено.

### Выведение

Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что свидетельствует о его выведении за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения приблизительно равен 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс сокращается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая период полувыведения, что приводит к повышению уровня метформина в плазме.

### Дети и подростки:

**Исследование с однократным введением.** После однократного введения детям метформина гидрохлорида в дозе 500 мг детям полученные фармакокинетические характеристики были сходны с показателями здоровых взрослых.

**Исследование с многократным введением.** Проведено только одно исследование. После многократного введения метформина гидрохлорида детям в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней наблюдалось сокращение максимальной концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) и общего воздействия ( $AUC_{0-t}$ ) примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с больными диабетом взрослыми, которые получали многократно препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза препарата подбирается индивидуально на основании содержания глюкозы в крови, клиническая значимость приведенных данных невелика.

### Фармакодинамика

Сиофор®1000 принадлежит к группе бигуанидов, он обладает антигипергликемическими свойствами и способствует снижению уровня глюкозы в плазме как натощак, так и после еды. Препарат не стимулирует выработку инсулина, поэтому не вызывает гипогликемию.

Действие метформина – активного вещества Сиофор®1000 обусловлено тремя механизмами:

- (1) сокращением выработки глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза;
- (2) в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину, улучшения захвата глюкозы периферическими тканями и утилизации;
- (3) замедления всасывания глюкозы в кишечнике.

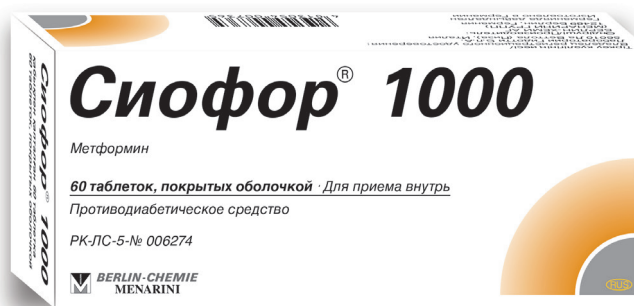
Метформин – активное вещество Сиофор®1000 стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазу и улучшает функциональную активность всех известных на сегодняшний день видов транспортеров глюкозы (GLUT).

У человека, независимо от влияния на содержание глюкозы в крови, метформин-активное вещество Сиофор®1000 оказывает благоприятное воздействие на обмен жиров. Об этом свидетельствуют результаты среднесрочных и длительных контролируемых клинических исследований: в терапевтических дозах метформин – активное вещество Сиофор®1000 способствовал снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

### Клиническая эффективность

В ходе проспективного рандомизированного исследования UKPDS (Соединенное Королевство Предполагаемое Исследование Диабета) установлено, что препарат обеспечивает длительный и интенсивный гликемический контроль у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам контролируемых клинических исследований однолетнего использования препарата у небольшого числа детей в возрасте



10–16 лет, эффективность была такой же, как у взрослых.

## Показания к применению

- лечение сахарного диабета 2 типа, особенно с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

- У взрослых Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с другими противодиабетическими препаратами для приема внутрь, а также с инсулином.
- У детей с 10-летнего возраста и подростков Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

## Способ применения и дозы

### Взрослые

#### Монотерапия

Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 2–3 раза в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

У больных, получающих Сиофор® в высоких дозах (2–3 г в сутки), возможна замена двух таблеток дозированной 500 мг на одну таблетку препарата Сиофор®1000.

Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 3 г в сутки в 3 приема.

При переходе с другого противодиабетического лекарственного препарата следует прекратить прием последнего и начать принимать Сиофор® в указанной выше дозе.

#### Совместное применение с инсулином

Сиофор®1000 и инсулин можно применять совместно для улучшения гликемического контроля. Сиофор® назначают в стандартной начальной дозе 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки, а дозу инсулина определяют на основании содержания глюкозы в крови.

#### Пожилые пациенты

Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу Сиофор®1000 определяют на основании определения уровня креатинина в крови. Необходима регулярная оценка состояния почек.

#### Дети и подростки

#### Монотерапия и совместное применение с инсулином

- Сиофор®1000 можно применять у детей с 10-летнего возраста и у подростков.
- Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 1 раз в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 2 г в сутки в 2–3 приема.

#### Инструкции по применению

Благодаря «snap-tab» форме таблетку, покрытую оболочкой, можно разделить, как и другие таблетки, двумя руками, а можно положить на плоскую твердую поверхность более широкой насечкой вниз и нажать большим пальцем.

## Побочные действия

Очень часто  $\geq 1/10$

- тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Эти нежелательные явления часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. С целью их профилактики дозу Сиофор®1000 рекомендуется распределять на 2–3 приема во время или после еды. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

- нарушение вкуса

Очень редко  $< 1/10\,000$

- кожные реакции: покраснение, зуд, крапивница  
- уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его уровня в сыворотке при длительном применении метформина гидрохлорида. Это обстоятельство следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии  
- лактат-ацидоз  
- отдельные сообщения о нарушении биохимических показателей функции печени или о гепатите, проходящих после отмены метформина гидрохлорида.

## Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину гидрохлориду или вспомогательным веществам  
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома  
- почечная недостаточность или дисфункция (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин)  
- острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек (дегидратация, серьезное инфекционное заболевание, шок)  
- острое или хроническое заболевание, способное вызвать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок)  
- печеночная недостаточность  
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

## Лекарственные

### взаимодействия

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Алкоголь

Риск развития лактат-ацидоза увеличивается при острой алкогольной интоксикации, особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности.

Употребления алкоголя и применения спиртосодержащих лекарственных препаратов следует избегать.

*Йодсодержащие контрастные вещества*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к почечной недостаточности, в результате чего в организме накапливается Сиофор®1000 и повышается риск развития лактат-ацидоза. Сиофор®1000 не следует принимать в течение 48 часов до и после введения йодсодержащих контрастных веществ; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной работы почек.

*СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*

*Лекарственные средства, способные вызывать гипергликемию, например, глюкокортикоиды (для системного или местного применения) и симпатомиметики*

Уровень глюкозы в крови в этом случае рекомендуется контролировать чаще, особенно в начале лечения. При необходимости дозу метформина гидрохлорида, применяемого в комбинации с подобными лекарственными средствами, следует скорректировать.

*Диуретики, особенно петлевые*

Могут увеличивать риск лактат-ацидоза, так как они способны снижать функцию почек.

## Особые указания

*Лактат-ацидоз*

Лактат-ацидоз – редкое, но серьезное (с высокой смертностью при отсутствии своевременного лечения) нарушение обмена веществ, причиной которого может стать накопление метформина. Описанные случаи развития лактат-ацидоза у пациентов, полу-

чавших метформина гидрохлорид, наблюдались преимущественно у больных диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Профилактика лактат-ацидоза предполагает определение всех сопутствующих факторов риска, таких как плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией.

*Клинические проявления*

Следует учитывать возможность развития лактат-ацидоза при наличии неспецифических симптомов, например мышечных спазмов, нарушений со стороны пищеварительного тракта, таких как боли в животе, и выраженной слабости.

Лактат-ацидоз характеризуется одышкой, болями в животе и гипотермией, переходящей в кому. Диагноз подтверждается такими лабораторными показателями, как уменьшение pH крови, уровень лактата в плазме выше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения лактата и пирувата. При подозрении на лактат-ацидоз прием метформина гидрохлорида следует прекратить, а больного немедленно госпитализировать.

*Функция почек*

Поскольку Сиофор®1000 выводится почками, следует определять уровень сывороточного креатинина перед началом лечения, а затем регулярно:

- не менее одного раза в год у больных с нормальной функцией почек;

- не менее 2–4 раз в год у больных с уровнем сывороточного креатинина нижней границы нормы, а также у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пожилых пациентов развивается часто и бессимптомно. Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда возникает риск нарушения функции почек, например при назначении антигипертензивных или мочегонных средств и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

*Введение йодсодержащих контрастных веществ*

Поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ при рентгенологических исследованиях может привести к почечной недостаточности, метформина гидрохлорид не следует принимать до и во время указанной процедуры, а также в течение 48 часов после нее; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной функции почек.

*Хирургическое вмешательство*

Применение Сиофор®1000 необходимо прекратить за 48 часов до плановой операции под общим наркозом, со спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжать терапию следует после возобновления перорального питания или не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства при условии подтверждения нормальной функции почек.

*Дети и подростки*

Перед применением Сиофор®1000 следует подтвердить диагноз сахарный диабет 2 типа.

Сиофор®1000 не заменяет диету и ежедневные физические упражнения – эти виды терапии необходимо совмещать в соответствии с рекомендациями. В ходе одногодичных контролируемых клинических исследований влияния метформина гидрохлорида – активного вещества Сиофор®1000 на рост и развитие, а также половое созревание не наблюдалось, но данные по этим показателям при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим рекомендуется их тщательный контроль у детей, получающих Сиофор®1000, особенно в препубертатный период.

*Дети в возрасте 10–12 лет*

Препарат назначать детям 10–12 лет рекомендуется с особой осторожностью.

*Прочие меры предосторожности*

Всем больным следует, как и прежде, придерживаться питания с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны соблюдать низкокалорийную диету.

Стандартные для больных диабетом лабораторные исследования необходимо проводить регулярно.

Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины.

*Беременность и период лактации*

Если больная диабетом беременна или планирует беременность, применять Сиофор®1000 не следует, необходимо с помощью инсулина по возможности нормализовать содержание глюкозы в крови, чтобы снизить риск развития дефектов плода вследствие отклонений в гликемии.

*Применение при кормлении грудью*

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких побочных действий у новорожденных/младенцев, получавших такое грудное молоко, не наблюдалось. Однако поскольку данных по применению препарата в подобных случаях имеется мало, женщинам, принимающим метформина гидрохлорид, не рекомендуется кормить грудью. Решение о целесообразности отказа от грудного вскармливания следует принимать, принимая во внимание как пользу грудного вскармливания, так и потенциальный риск нежелательного воздействия препарата на ребенка.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами*

Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, поэтому не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию особо опасными механизмами.

Тем не менее, следует предупредить пациентов об опасности развития гипогликемии при применении Сиофор®1000 в сочетании с другими противодиабетическими лекарственными препаратами (инсулином, сульфонилмочевиной, меглитинидом).

## Передозировка

*Симптомы:* при применении Сиофор®1000 в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалось, возможно развитие лактат-ацидоза. Лактат-ацидоз может быть вызван передозировкой Сиофор®1000 и сопутствующими факторами риска.

*Лечение:* лечение препаратом Сиофор®1000 немедленно прекратить.

Требуется неотложная медицинская помощь в стационаре – гемодиализ, симптоматическое лечение.

## Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 или 8 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

3 года

После истечения срока годности лекарственное средство использовать нельзя.

*Условия отпуска из аптек*

По рецепту

## Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Глиникер Вег 125 12489 Берлин, Германия

## Владелец регистрационного удостоверения

Лаборатория Гидотти С.п.А.

Виа Ливорнезе, 897,

56010 Ла Веттола (Пиза), Италия

*Адрес организации, принимающей на террито-*

*рий Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара):*

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Номер телефона: +77272446183, 2446184, 2446185

номер факса: +7 727 2446180

адрес электронной почты:

[Kazakhstan@berlin-chemie.com](mailto:Kazakhstan@berlin-chemie.com)