

# Метформін — препарат першої лінії антигіперглікемічної терапії: від механізмів дії до рекомендацій NICE

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

**Анотація.** Цукровий діабет залишається однією з центральних тем у сфері охорони здоров'я. Відомі міжнародні організації рекомендують метформін в якості основного перорального антигіперглікемічного препарату на додаток до контролю способу життя. Антигіперглікемічна дія метформіну реалізується в печінці завдяки істотному зменшенню запасів пірувату та дигідроксіацетонфосфату, які є основними субстратами глюконеогенезу. Виявлення у метформіну різноманітної плейотропної активності, включаючи протівірусну, антибактеріальну, протиракову, протизапальну та антивікову дію, стало підґрунтям для його застосування у пацієнтів з різноманітною супутньою патологією. Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence) метформін слід розглядати як антигіперглікемічний препарат першої лінії у хворих з надмірною масою тіла, ожирінням, а також в осіб, що не мають надмірної маси тіла. Метформіну притаманні додаткові кардіопротекторні властивості, його можна комбінувати з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та застосовувати при супутній помірній нирковій недостатності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, метформін, рекомендації NICE.

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з центральних тем у сфері охорони здоров'я протягом декількох десятиліть. Це хронічне метаболічне захворювання впевнено утримує статус «неінфекційної епідемії», руйнуючи життя кожного десятого дорослого віком 20–79 років. Згідно з останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation — IDF) у 2021 р. в усьому світі ЦД відмічають у 537 млн осіб і, за прогнозами, цей показник зростає до 643 млн у 2030 р. та становитиме 783 млн у 2045 р. Також невпинно збільшується кількість осіб, схильних до виникнення ЦД через порушення толерантності до глюкози: у 2021 р. цей стан діагностували у 541 млн осіб [1]. Крім невпинного зростання поширеності, ЦД вкрай негативно впливає на тривалість життя: за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 р. ЦД зайняв 9-те місце в рейтингу основних причин смерті в усьому світі [2]. Крім того, нещодавно опубліковані дослідження довели, що ризик померти від COVID-19 або бути госпіталізованим з приводу тяжкого перебігу COVID-19 у хворих на ЦД у 2,3 та 3,6 рази відповідно перевищує такий в осіб, які не мають цієї метаболічної патології [3, 4].

Фінансові, економічні та соціальні масштаби глобальної епідемії ЦД стали приводом для пошуку, синтезу та виявлення ефективних та безпечних способів зниження рівня глікемії та інсулінорезистентності, попередження потенціальних ускладнень ЦД (серцево-судинних, ниркових, офтальмологічних, ендокринологічних, неврологічних та ін.). Майже серед 11 різноманітних фармакологічних класів препаратів, здатних знижувати рівень глікемії, один препарат є найбільш рекомендованим: більшість авторитетних міжнародних діабетичних організацій, таких як IDF [5], Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) [6], Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes) [7], Національний інститут здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [8], рекоменду-

ють метформін в якості основного перорального антигіперглікемічного препарату (АГП) на додаток до контролю способу життя. Рекомендації такого федерального американського консультативного комітету, як Національна комісія з клінічної допомоги (National Clinical Care Commission), передбачають широке застосування метформіну в осіб з переддіабетом з метою попередження розвитку ЦД [9]. Такі наполегливі рекомендації зумовили те, що зараз в усьому світі метформін приймають >120 млн хворих на ЦД [10].

## Метформін: ключові механізми дії

На відміну від хибних уявлень, фармакологічна дія метформіну розгортається не в підшлунковій залозі та не пов'язана зі стимуляцією інсулярного апарату: основний антигіперглікемічний ефект метформіну реалізується в печінці, на рівні мітохондрій гепатоцитів (рис. 1) [11]. Надходячи в гепатоцит за допомогою білків-транспортів органічних катіонів (ОСТ1), метформін на молекулярному рівні пригнічує комплекс І дихального ланцюга мітохондрій у печінці, що зумовлює зниження рівня аденозинтрифосфату (АТФ), підвищення концентрації аденозинмонофосфату (АМФ) та аденозиндифосфату (АДФ), і призводить до інгібування активності глюконеогенезу. Зростаюча концентрація АМФ сприяє інгібуванню аденілатциклази, поєднаної з рецептором глюкагону, з наступним зниженням активності сигнального шляху цАМФ/протеїнкіназа А, що також сприяє блокуванню глюконеогенезу. З іншого боку, метформін-індуковане підвищення співвідношення АМФ/АТФ зумовлює зростання вмісту АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК) з послідовним пригніченням ліпогенезу та активацією окиснення жирних кислот завдяки АМФК-індукованому інгібуванню ацетил-СоА-карбоксилази. Це відбувається через інгібування мітохондріальної гліцерофосфатдегідрогенази та накопичення гліцеральдегід 3-фосфату, відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду, а також зниження вмісту дигідроксіацетонфосфату, нікотинамідаденіндинуклеотиду і пірувату. Завдяки істотному зменшенню запасів пірувату та дигідроксіацетонфосфату, які є основними субстратами глю-

конеогенезу, значно знижується кількість глюкози, що утворюється в печінці [11].

Метформін також притаманна непряма антигіперглікемічна дія та здатність зменшувати вираженість інсулінорезистентності завдяки підвищенню чутливості гепатоцитів, адипоцитів та м'язової тканини до інсуліну, уповільненню всмоктування вуглеводів на рівні тонкого кишечника [12]. Підвищуючи чутливість тканин до інсуліну, знижуючи глюкозо- та ліпотоксичність, метформін опосередковано покращує секрецію інсуліну та сприяє збереженню секреторного потенціалу  $\beta$ -клітин підшлункової залози [11].

## Метформін, або «ліки від усіх хвороб»

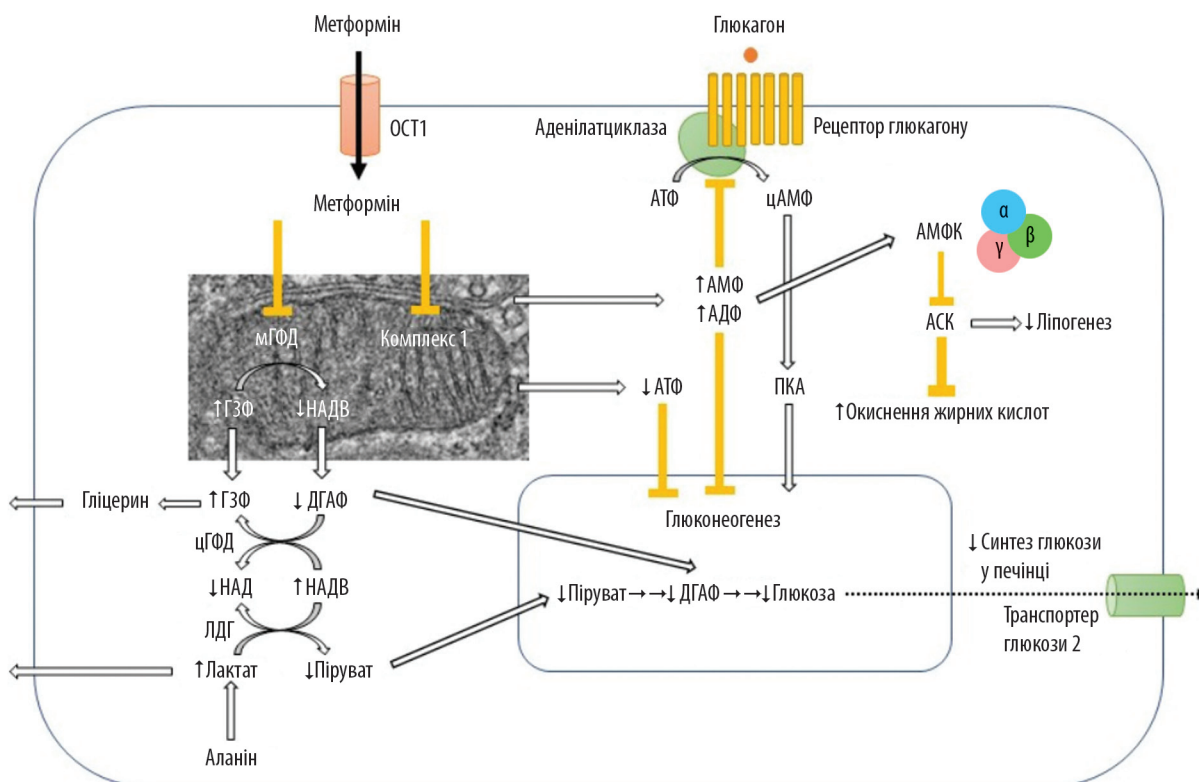
Виявлення у метформіну різноманітної плейотропної активності, включаючи противірусну, антибактеріальну, протиракову, протизапальну та антивікову дію [12], стало своєрідним підґрунтям для його застосування у пацієнтів із різноманітною супутньою патологією. Метформін визнаний препаратом вибору для хворих на ЦД з надмірною масою тіла через його здатність зменшувати масу тіла та знижувати ризик розвитку мікросудинних ускладнень [13]. Терапія метформіном асоційована з поступовим зниженням мікросудинного ризику, а також зниженням вірогідності виникнення інфаркту міокарда в осіб із переддіабетом [14].

У нещодавно опублікованому метааналізі, в якому порівнювали ризик розвитку кардіоваскулярних та ниркових ускладнень на тлі прийому різноманітних АГП, отримані цікаві факти. Так, вірогідність виникнення тяжких небажаних серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events — MACE) вірогідно знижується при прийомі агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібіторів натрійза-

лежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), піоглітазону та метформіну, але застосування метформіну асоціюється зі зниженням ризику MACE на 40% (відношення шансів Монтеля — Гензеля (ВШ МГ) 0,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,47–0,80), тоді як при застосуванні арГПП-1 він знижується лише на 11% (ВШ МГ 0,89; 95% ДІ 0,84–0,94), іНЗКТГ-2 — на 10% (ВШ МГ 0,90; 95% ДІ 0,84–0,96), піоглітазону — на 15% (ВШ МГ 0,85; 95% ДІ 0,74–0,97). Крім цього, терапія іНЗКТГ-2 супроводжується посиленням альбумінурії (ВШ МГ 0,67; 95% ДІ 0,55–0,80) та подвоєнням сироваткового рівня креатиніну (ВШ МГ 0,58; 95% ДІ 0,44–0,79). Застосування секретогогів інсуліну (гліпепірид, глібенкламід, гліпізид, толбутамід), навпроти, асоціюється з достовірним зростанням ризику MACE (ВШ МГ 1,19; 95% ДІ 1,02–1,39) та вірогідності смерті з будь-якої причини (ВШ МГ 1,12; 95% ДІ 1,01–1,24) [15].

Відсутність негативного впливу метформіну на стан кісткової тканини та його здатність вірогідно знижувати ризик виникнення переломів (відносний ризик 0,91; 95% ДІ 0,81–1,02) [16] дозволяє призначати метформін хворим із супутньою патологією опорно-рухового апарату та остеоартритом [17]. Зниження вірогідності виникнення вікової макулодегенераци (сукупне відношення шансів 0,81; 95% ДІ 0,70–0,93) на тлі прийому метформіну у хворих на ЦД [18] підкреслює офальмопротекторні властивості препарату. Завдяки хорошему профілю безпеки, мінімальної вірогідності виникнення гіпоглікемії метформін застосовують для лікування переддіабету [9], гестаційного діабету та синдрому полікістозних яєчників, при цьому особливо цінується його властивість знижувати вірогідність передчасних пологів [19]. Обговорюється можливість застосування метформіну в лікуванні різноманітних невро-

**Рисунок 1** Основний механізм антигіперглікемічної дії метформіну [11]



АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетил-СоА-карбоксилаза, АМФ — аденозинмонофосфат, АМФК — АМФ-активована протеїнкіназа, АТФ — аденозинтрифосфат, ГЗФ — гліцеральдегід 3-фосфат, ДГАФ — дигідроксiacетонфосфат, мГФД — мітохондріальна гліцерофосфатдегідрогеназа, НАДВ — відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид, НАД — нікотинамідаденіндинуклеотид, ПКА — протеїнкіназа А, ЛДГ — лактатдегідрогеназа, цАМФ — циклічний АМФ, цГФД — цитозольна гліцерофосфатдегідрогеназа.

логічних захворювань, навіть хвороби Альцгеймера, через його нейропротекторну та прокогнітивну активність [20].

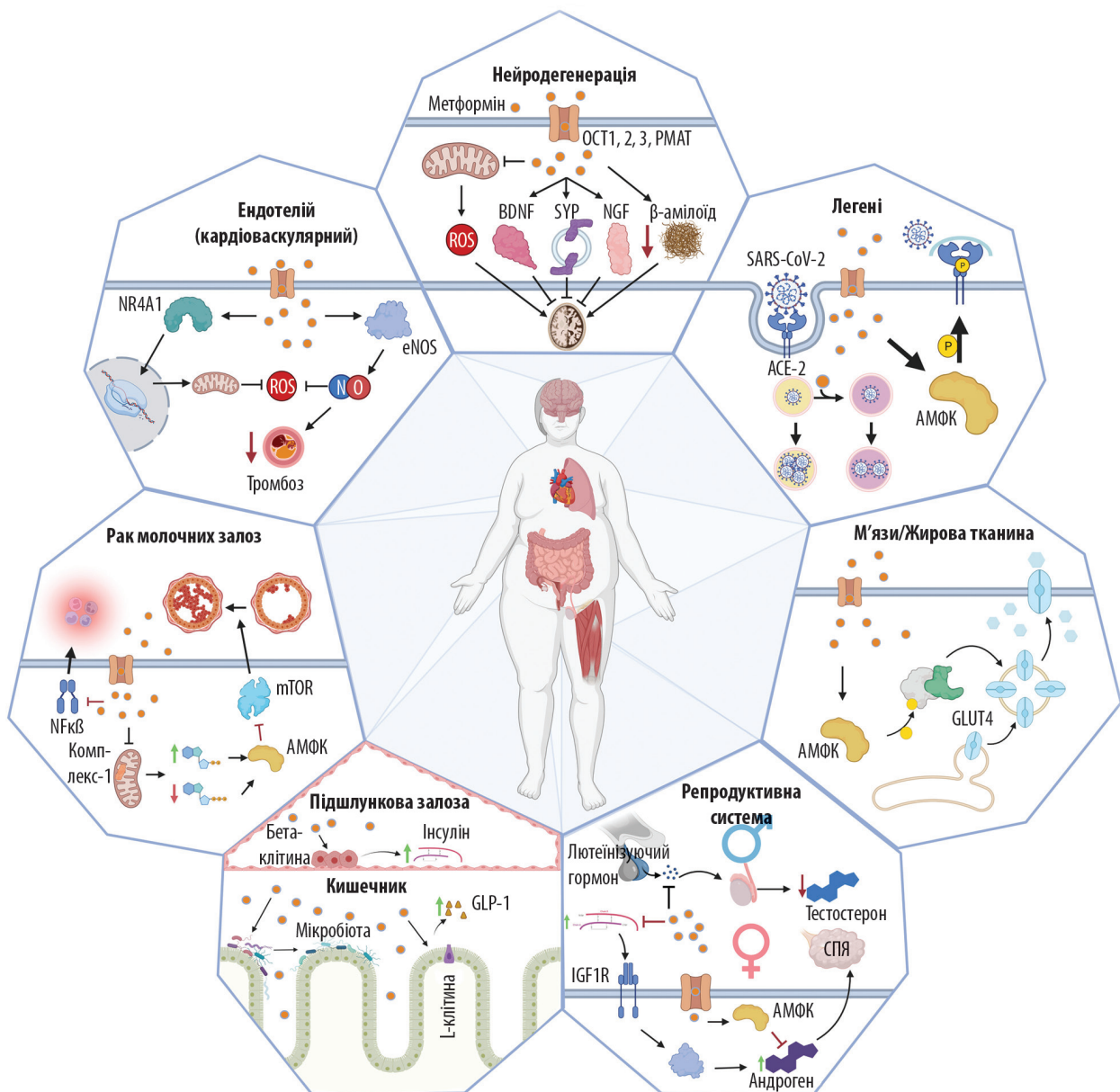
Завдяки такому великому спектру плейотропної дії метформін почали називати «ліками від усіх причин та хвороб» (рис. 2) [21]. Доведено, що метформін захищає від нейродегенеративних захворювань, зменшуючи утворення активних форм кисню і  $\beta$ -амілоїду, модулюючи дію фактора росту. У легенях метформін шляхом активації АМФК фосфорилує ангіотензинперетворювальний фермент 2, який є мішенню для SARS-CoV-2, знижуючи таким чином вірогідність потрапляння вірусу в клітину. У поперечносмугастих м'язах та жировій тканині він посилює утилізацію глюкози завдяки активації АМФК, яка змінює транслокацію транспортера глюкози-4 до плазматичної мембрани. Метформін сприяє зниженню активності стероїдних гормонів при синдромі полікі-

тозних яєчників, підвищуючи рівень лютеїнізуючого гормону. Покращує стан кишкової мікробіоти та опосередковано посилює вивільнення інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Протираксовий ефект пояснюється активацією АМФК, інгібуванням mTOR, NF $\kappa$ B та зменшенням кількості запальних цитокінів. В ендотелії метформін впливає на ядерний рецептор NR4A1, посилює утворення оксиду азоту, підтримує захисну дію індукцибельної NO-синтази, зменшує утворення активних форм кисню, знижує активність запалення та тромбоутворення [21].

## NICE: метформін — АГПП першої лінії

Лікування гіперглікемії регламентується багатьма міжнародними настановами, як американськими, так і європейськими. Нещодавно NICE опубліковано настанову щодо застосування метформіну при ЦД 2-го типу (рис. 3) [8].

**Рисунок 2** Терапевтична роль метформіну при різноманітних захворюваннях [21]



ACE-2 — ангіотензинперетворювальний фермент 2, BDNF — нейротрофічний фактор головного мозку, eNOS — індукцибельна NO-синтаза, GLP-1 — рецептор до глюкагоноподібного пептиду, GLUT4 — транспортер глюкози-4, IGF1R — рецептор до фактора росту інсуліну 1, mTOR — «мішень рапаміцину в ссавців» — білок з класу серин-треонінових протеїназ, NGF — фактор росту нервів, NR4A1 — ядерний рецептор, NO — оксид азоту, NF $\kappa$ B — ядерний фактор  $\kappa$ B, PMAT — моноамінний транспортер плазматичної мембрани, ROS — активні форми кисню, SYP — синаптофізин, СПЯ — синдром полікістозних яєчників.



Експерти NICE рекомендують починати лікування метформіном осіб з надмірною масою тіла або ожирінням, в яких рівень глікемії недостатньо контролюється дієтою та фізичною активністю. Крім того, метформін слід розглядати як АГТП першої лінії у хворих без надмірної маси тіла. Прийом метформіну необхідно продовжити, якщо рівень глікемії стає неадекватним та планується додати ще один пероральний АГТП [8]. Додову дозу метформіну рекомендують підвищувати поступово протягом декількох тижнів з метою мінімізації вірогідності виникнення гастроінтестинальних побічних явищ, а також застосовувати форми випуску з пролонгованою абсорбцією. Експерти NICE передбачають припинення лікування метформіном у хворих із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² та перегляд дози метформіну при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м². Переваги терапії метформіном слід розглянути в осіб з легкою/помірною дисфункцією печінки або серцевою недостатністю [8].

Згідно з положеннями настанови NICE мета антигіперглікемічної терапії полягає в досягненні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну 6,5% в осіб, які намагаються контролювати ЦД завдяки модифікації образу життя, підтриманню дієти або додаванню до цього переліку одного АГТП, який не викликає гіпоглікемії. Особам, що мають в анамнезі епізод гіпоглікемії, радять підтримувати рівень глікозильованого гемоглобіну в межах 7,0%. Експерти NICE підкреслюють, якщо хворий на ЦД має супутню серцеву недостатність або підтверджене атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, то призначення іНЗКТГ-2 з підтвердженими серцево-судинними перевагами слід проводити додатково до метформіну, не відмінюючи прийом останнього. За наявності

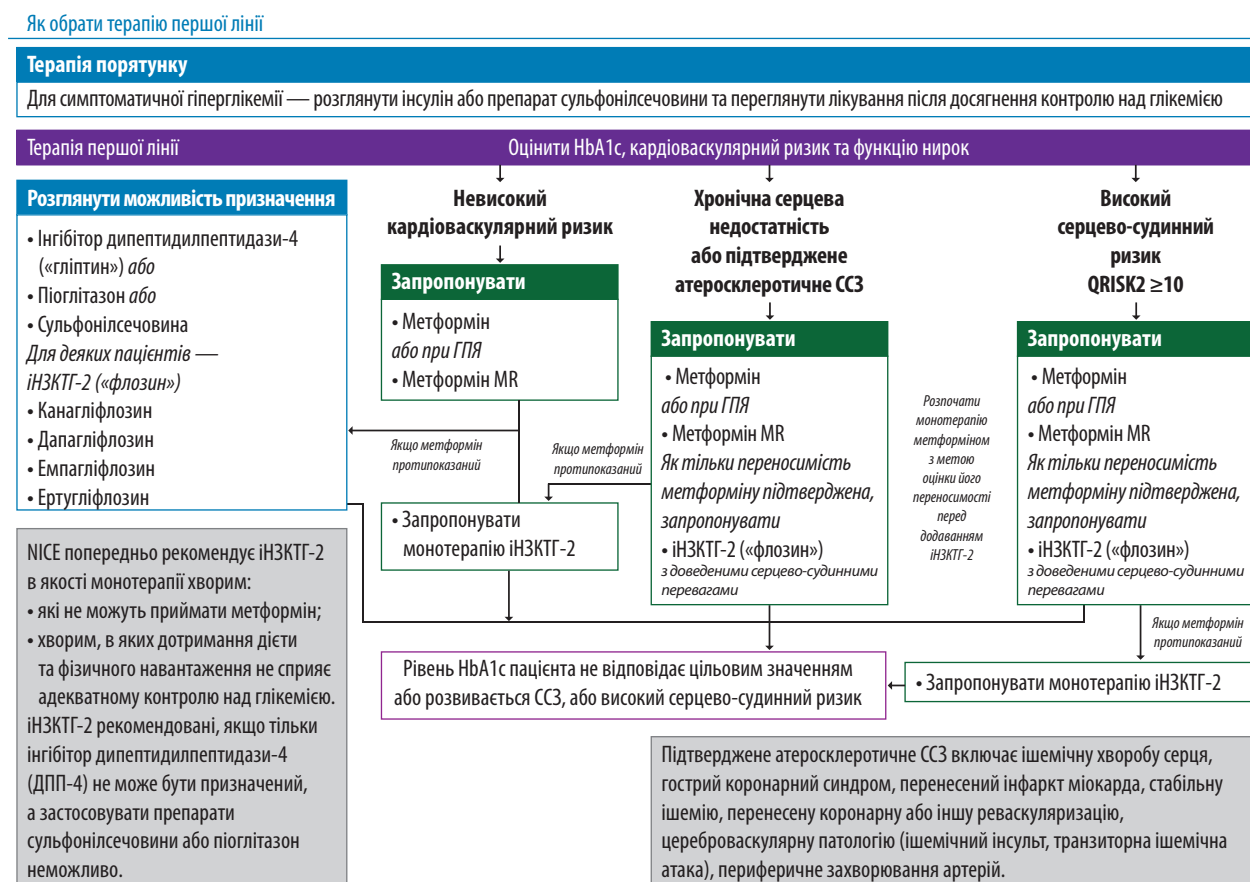
високого ризику виникнення серцево-судинного захворювання рекомендується додати до метформіну іНЗКТГ-2 з підтвердженими серцево-судинними перевагами [8].

Підтверджене атеросклеротичне серцево-судинне захворювання включає ішемічну хворобу серця, гострий коронарний синдром, перенесений інфаркт міокарда, стабільну ішемію, перенесену коронарну або іншу реваскуляризацію, цереброваскулярну патологію (ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака), периферичне захворювання артерій.

## Глюкофаж® — оригінальний метформін

На вітчизняному фармацевтичному ринку серед великої кількості препаратів, що містять метформін, окремо виділяється лінійка, яку презентує компанія «Асіпо» під торговою назвою Глюкофаж, для якої характерні всі вищезазначені властивості метформіну. У лінійці представлений як звичайний метформін (Глюкофаж®), так і метформін пролонгованої дії Глюкофаж XR (Glucophage® XR), оптимізована технологія виготовлення таблетки Gel-Shield якого забезпечує повільне вивільнення діючої речовини та її рівномірне надходження у кров. Застосування Глюкофаж XR (Glucophage® XR) дозволяє знизити частоту виникнення небажаних гастроінтестинальних побічних ефектів, покращити переносимість препарату та сприяє зростанню комплаєнтності завдяки однократному прийому препарату. Широкий спектр дозування (500, 850, 1000 мг), низька вірогідність розвитку гіпоглікемії роблять можливим підбір необхідної дози метформіну кожному пацієнту.

**Рисунок 3** Рекомендації NICE щодо застосування метформіну в якості АГТП першої лінії терапії ЦД [8]



ГПЯ — гастроінтестинальні побічні явища.

## Висновок

Метформін залишається одним з основних препаратів для лікування ЦД 2-го типу та переддіабету. Крім високої ефективності та безпеки, найважливішими перевагами метформіну є відсутність негативного впливу на масу тіла, наявність додаткових кардіопротекторних властивостей, можливість комбінації з інЗКТГ-2, арГПП-1 та застосування при супутній помірній нирковій недостатності. Сучасна пролонгована форма метформіну Глюкофаж XR (Glucophage® XR) зберігає всі переваги традиційного метформіну (Глюкофаж®), має кращу переносимість та зручна в застосуванні.



UA-GLUC-PUB-022023-126

## Список використаної літератури

1. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation (2021) Tenth edition. Facts & Figures. [idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes-facts-figures.html](http://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes-facts-figures.html).
2. WHO Diabetes Report (2022) [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes).
3. Fox T., Ruddiman K., Lo K.B. et al. (2020) The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Acta Diabetol.*, 2020: 1–6. DOI: 10.1007/s00592-020-01592-8.
4. Schlesinger S., Neuenschwander M., Lang A. et al. (2021) Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 64(7): 1480–1491. DOI: 10.1007/s00125-021-05458-8.
5. IDF Clinical Guidelines Task Force (2006) Global guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.*, 23(6): 579–593. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x.
6. American Diabetes Association (2019) Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 37(1): 11–34. doi:10.2337/cd18-0105.
7. Davies M., Aroda V., Collins B. et al. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65(12): 1925–1966.
8. NICE (2022) Type 2 diabetes in adults: management. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
9. Boltri J., Tracer H., Strogatz D. et al. (2023) The National Clinical Care Commission Report to Congress: Leveraging Federal Policies and Programs to Prevent Diabetes in People With Prediabetes. *Diabetes Care*, 46(2): e39–e50. doi: 10.2337/dc22-0620.
10. Damanhour Z., Alkreaty H., Alharbi F. et al. (2023) A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *Int. J. Med. Sci.*, 20(1): 142–150. doi: 10.7150/ijms.77206.
11. Nojima I., Wada J. (2023) Metformin and Its Immune-Mediated Effects in Various Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(1): 755. doi: 10.3390/ijms24010755.
12. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alexiou A. et al. (2022) Metformin and growth differentiation factor 15 (GDF15) in type 2 diabetes mellitus: A hidden treasure. *J. Diabetes*, 14(12): 806–814.
13. Lentferink Y., Knibbe C., Van der Vorst M. (2018) Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs*, 78(18): 1887–1901. DOI: 10.1007/s40265-018-1025-0.
14. Sardu C., D'Onofrio N., Torella M. et al. (2019) Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc. Diabetol.*, 18: 126. doi: 10.1186/s12933-019-0931-0.
15. Mannucci E., Gallo M., Giaccari A. et al. (2023) Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes. Metab.*, 25(2): 444–453. doi: 10.1111/dom.14888.
16. Wang Y., Yu L., Ye Z. et al. (2023) Association of metformin use with fracture risk in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13: 1038603. doi: 10.3389/fendo.2022.1038603.
17. He M., Lu B., Opoku M. et al. (2022) Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*, 11(19): 3012.
18. Liang K., Chen C., Tsai H. et al. (2022) Association Between Oral Metformin Use and the Development of Age-Related Macular Degeneration in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 63(13): 10. doi: 10.1167/iov.63.13.10.
19. Cao Q., Hu Y., Fu J. et al. (2021) Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 47(12): 4148–4157. doi: 10.1111/jog.15044.
20. Li N., Zhou T., Fei E. (2022) Actions of Metformin in the Brain: A New Perspective of Metformin Treatments in Related Neurological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(15): 8281.
21. Triggie C., Mohammed I., Bshesh K. et al. (2022) Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*, 133: 155223. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155223.

## Metformin is a first-line antihyperglycemic drug: from mechanisms of action to NICE guidelines

T.L. Mozhyina

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** Diabetes mellitus has been one of the central topics in the field of health care. Well-known international organizations recommend metformin as the main oral antihyperglycemic drug in addition to lifestyle control. The antihyperglycemic effect of metformin is realized in the liver due to a significant reduction in the reserves of pyruvate and dihydroxyacetone phosphate, which are the main substrates of gluconeogenesis. The discovery of metformin's various pleiotropic activities, including antiviral, antibacterial, anticancer, anti-inflammatory, and antiaging effects, has become the basis for its use in patients with various comorbidities. According to UK National Institute for Health and Care Improvement guidelines, metformin should be considered as a first-line antihyperglycemic drug in overweight and obese patients, as well as in non-overweight patients. Metformin has additional cardioprotective properties, it can be combined with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-dependent glucose co-transporter type 2 inhibitors, and used in concomitant moderate renal failure.

**Key words:** diabetes mellitus, metformin, NICE guidelines.

### Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. [orcid.org/0000-0001-8239-6093](https://orcid.org/0000-0001-8239-6093)

### Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна  
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

### Information about the author:

Mozhyina Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. [orcid.org/0000-0001-8239-6093](https://orcid.org/0000-0001-8239-6093)

### Address for correspondence:

Tetiana Mozhyina  
61000, Kharkiv, Tsilnogradskaya str., 58B  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

Надійшла до редакції/Received: 08.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 10.02.2023