

МЕТФОРМІН ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ЗМЕНШУЄ КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ В ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ ЗІ СТАРЕЧОЮ АСТЕНІЄЮ, АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ПОПЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ LEOPARDESS

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Стареча астенія (frailty) являє собою багатогранний стан, притаманний особам похилого віку, який є причиною несприятливого прогнозу, зокрема когнітивного та функціонального погіршення, потреби в госпіталізаціях, смерті. Раніше було продемонстровано зв'язок старечої астенії з артеріальною гіпертензією (АГ). Аналогічно стареча астенія часто співіснує з цукровим діабетом (ЦД), який є вагомою причиною когнітивних порушень.

Метформін являє собою пероральний проти-діабетичний препарат, який є наріжним каменем терапевтичного підходу першої лінії й у молодих пацієнтів, й у осіб похилого віку. Нещодавні дослідження свідчать про важливі переваги метформіну для жінок у постменопаузальному періоді та про потенціал цього засобу в осіб похилого віку зі старечою астенією.

Відносно нещодавно винайдена форма метформіну – препарат пролонгованого вивільнення – має менше шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно зі звичайним метформіном (негайного вивільнення), що може бути дуже важливим у пацієнтів похилого віку, які потребують багатокомпонентної фармакотерапії. Попередні дослідження виявили певні відмінності між пролонгованим і звичайним метформіном і в аспекті впливу на когнітивну функцію, але в пацієнтів похилого віку зі старечою астенією, АГ та ЦД питання не вивчалось, тому воно стало предметом цього дослідження.

У жінок імовірність розвитку старечої астенії протягом життя є вищою, причому це не залежить від віку та настання менопаузи. Враховуючи

покращену переносимість і меншу кількість побічних ефектів, можна припустити, що метформін пролонгованого вивільнення може чинити сприятливий вплив на стан жінок зі старечою астенією, АГ та ЦД, зокрема на їхню когнітивну функцію.

Дослідження LEOPARDESS (extended-release mEtformin and cOgnitive imPAirment in fRail olDer womEn with hypertenSion and diabetes – «Метформін пролонгованого вивільнення й когнітивні розлади в жінок похилого віку зі старечою астенією, АГ та ЦД») включало жінок із відповідними клінічними характеристиками, які зверталися по медичну допомогу в лікарню м. Авелліно (Італія) з червня 2021 р. по серпень 2022 р.

Критеріями включення в дослідження були діагноз ЦД; діагноз АГ без клінічних або лабораторних доказів вторинних причин підвищення артеріального тиску; вік >65 років; оцінка за Монреальською шкалою когнітивної функції (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) <26 балів; діагноз старечої астенії. Критеріями виключення виступали невідповідність критеріям включення та швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв. Усім пацієнтам визначався рівень глюкози натще, глікований

гемоглобін (HbA1c) і креатинін. Для діагностики старечої астенії пацієнтка мала відповідати щонайменше трьом критеріям із таких:

- зниження маси тіла (без докладених до цього зусиль) $\geq 4,5$ кг за останній рік;
- слабкість (сила рукостискання в найнижчому квінтілі [20%] для відповідного віку, статі й індексу маси тіла);
- виснаження (низькі витривалість і рівень енергії, за власною оцінкою пацієнтки);
- повільність (швидкість ходьби нижче найнижчого квінтіля для відповідного віку та зросту);
- низький рівень фізичної активності (найнижчий квінтілі кілокалорій, витрачених у ході фізичної активності за минулий тиждень).

Учасниць дослідження було розподілено на 3 групи: пацієнтки першої групи отримували 500 мг метформіну пролонгованого вивільнення – метформіну гідрохлорид, суспендований у полімерній матриці, яка розчиняється впродовж кількох годин, повільно вивільняючи активну речовину; учасниці другої групи – 500 мг звичайного метформіну, а учасниці третьої групи не отримували метформіну взагалі. Контрольну популяцію становили відповідні за віком чоловіки з АГ та ЦД. За всіма пацієнтами спостерігали впродовж 6 місяців.

Загалом у дослідження були включені 124 жінки (40 із яких отримували пролонгований метформін, 36 – звичайний, а 38 не отримували взагалі). Наприкінці періоду спостереження в жінок групи метформіну пролонгованого вивільнення спостерігалося достовірне ($p=0,007$) покращення когнітивних функцій за шкалою МоСА порівняно з вихідними показниками (рис.). В інших групах достовірних змін не спостерігалося.

Відмінність було виявлено між групою жінок, що отримували пролонгований метформін, і трьома іншими групами: групою жінок, які не отримували цей препарат ($p=0,041$), групою чоловіків, що отримували пролонгований метформін ($p=0,016$), і групою жінок, які отримували звичайний метформін ($p=0,048$).

Сприятливий вплив метформіну пролонгової дії на когнітивну функцію було підтверджено в ході багатоваріантного логістичного аналізу після стандартизації за низкою чинників: віком, індексом маси тіла, систолічним і діастолічним артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, рівнем глюкози та креатиніну. Ці чинники було обрано у зв'язку з тим, що раніше описували їхній зв'язок із когнітивними розладами.

У лікуванні старечої астенії та когнітивних розладів спостерігаються певні відмінності за статтю. Зокрема, пролонгований метформін може успішно застосовуватися для зменшення когнітивних порушень у жінок зі старечою астеною, АГ та ЦД. Цікаво, що раніше метформін було запропоновано призначати як засіб для протидії старінню.

Додатковою перевагою метформіну пролонгової дії є менша кількість побічних ефектів, оскільки шлунково-кишкові побічні явища, які виникають унаслідок прийому звичайного метформіну, є частою причиною припинення лікування.

У жінок метформін продемонстрував сприятливі плейотропні ефекти в разі синдрому полікістозних яєчників і в аспекті профілактики раку грудей, що теж стало підґрунтям для гіпотези про доцільність застосування цього препарату в жінок похилого віку зі старечою астеною. Потенційні молекулярні механізми плейотропної дії метформіну досі не встановлені, хоча відомо, що цей препарат,

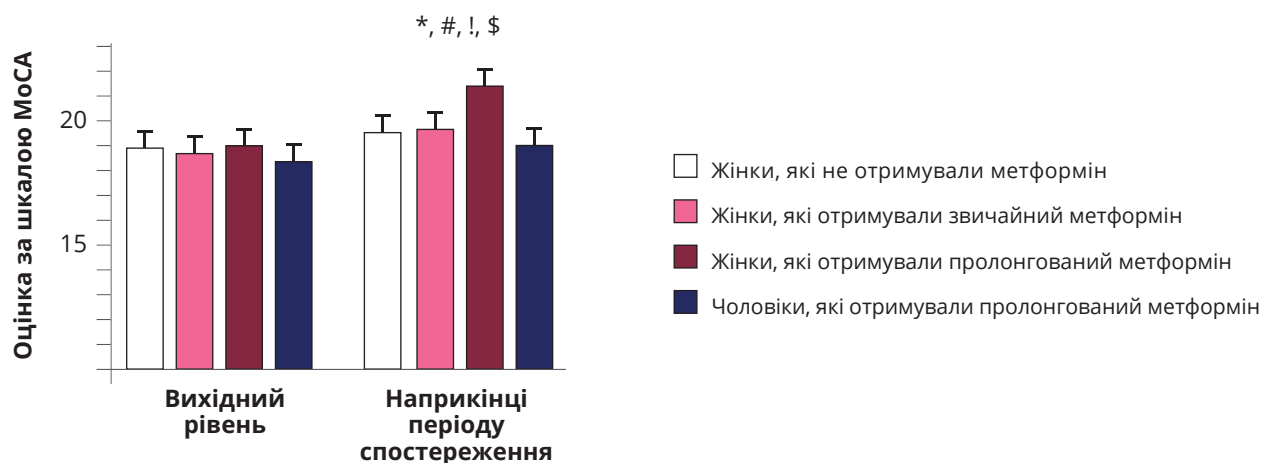


Рис. Оцінка когнітивної функції на початку дослідження та через 6 місяців лікування

Примітка. Дані представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення; * – $p<0,05$ для порівняння з вихідним рівнем; # – $p<0,05$ для порівняння з групою жінок, які не отримували метформін; ! – $p<0,05$ для порівняння з групою жінок, які отримували звичайний метформін; \$ – $p<0,05$ для порівняння з групою чоловіків, які отримували метформін пролонгової дії.

як й інші бігуаніди, реалізують свій ефект шляхом пригнічення гліоконеогенезу в печінці. Показано, що всього лише 6 тижнів застосування метформіну сприяють усуненню асоційованих із віком метаболічних порушень у осіб похилого віку з порушеннями толерантності до глюкози. Лікування метформіном мало тканиноспецифічний вплив на експресію генів і діяло не лише на метаболічні гени та сигнальні шляхи, а й на гени, що відповідають за обмін колагену та функціонування мітохондрій адипоцитів, і гени відновлення ДНК у скелетних м'язах, тобто впливало на кілька ознак старіння одночасно.

Дослідники зі Стенфордського університету вивчили профіль метилювання ДНК в осіб, які приймають метформін, і дійшли висновку, що в основі протівікового ефекту цього препарату можуть лежати епігенетичні модифікації. Продемонстровано, що метформін впливає на рецептори адипонектину, інсуліну та низки цитокінів, які беруть участь у контролі тривалості життя. На внутрішньоклітинному рівні бігуаніди пригнічують прозапальні сигнальні

шляхи й активують аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу, таким чином пригнічуючи mTOR (мішень рапаміцину ссавців) – одну з основних молекулярних мішеней процесу старіння.

Крім того, метформін регулює синтез білків, процеси захисту від стресу, функцію мітохондрій, окисний стрес і автофагію – феномени, які тісно пов'язані зі старінням/довголіттям. Отже, тривалий вплив метформіну, досягнутий за допомогою застосування форми пролонгованого вивільнення, може запускати будь-які з перелічених вище механізмів.

Обмеженнями цього дослідження є відносно невеликий розмір популяції та короткотривале спостереження. У зв'язку з цим існує потреба в подальших дослідженнях із тривалишим періодом моніторингу стану пацієнтів.

ВИСНОВОК

Метформін пролонгованого вивільнення має сприятливий вплив на когнітивну функцію жінок зі старечою астеною, ЦД й АГ.

Метафора-SR («Київський вітамінний завод», Україна) являє собою метформін пролонгованого вивільнення, представлений у дозі 1000 мг. Показаннями до застосування Метафори-SR є лікування ЦД 2-го типу в дорослих, особливо у хворих із надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватного глікемічного контролю, а також зниження ризику чи відтермінування початку ЦД 2-го типу в дорослих пацієнтів із надмірною вагою тіла й порушеннями толерантності до глюкози, та/або порушеннями глікемії натще, та/або підвищеним рівнем HbA1c, які мають високий ризик розвитку маніфестного ЦД 2-го типу чи прогресивні порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію активного способу життя протягом 3-6 місяців. Лікування препаратом Метафора-SR має проводитися паралельно з модифікацією способу життя, за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін із медичних причин. Метафору-SR можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами чи інсуліном.

Важливо, що Метафора-SR біоеквівалентна оригінальному метформіну пролонгованої дії, про що свідчать результати дослідження біоеквівалентності, проведеного за участю здорових добровольців до прийому їжі (натще) та після. При використанні обох методів криві порівняння з референтним препаратом збіглися. Біоеквівалентність є обов'язковою вимогою до надійного метформіну, виробленого за стандартами GMP (Good Medical Practice).

Переваги Метафори-SR як метформіну пролонгованої дії полягають у меншій кількості гастроінтестинальних побічних ефектів (відповідно, кращій прихильності до лікування) та виявленому сприятливому впливу на когнітивну функцію пацієнтів. Зручність прийому Метафори-SR – 1 раз на добу – забезпечила цьому препарату прихильність лікарів і пацієнтів, а цінова доступність – можливість застосовувати його в усіх популяціях пацієнтів, навіть соціально незахищених.

Література

Mone P., Martinelli G., Lucariello A., et al. Extended-release metformin improves cognitive impairment in frail older women with hypertension and diabetes: preliminary results from the LEOPARDESS study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22: 94. doi: 10.1186/s12933-023-01817-4.