



Сиофор: плейотропные эффекты в реальной клинической практике

Л.Ю. Моргунов

Адрес для переписки: Леонид Юльевич Моргунов, morgunov.l.y@mail.ru

Метформин (Сиофор®) – широко используемый пероральный сахароснижающий препарат для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. В статье приведен обзор информации о механизмах действия метформина, в том числе о его плейотропных эффектах, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме, ожирении, синдроме поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени и некоторых онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет 2 типа, плейотропные эффекты

Сахарным диабетом (СД), по оценке IDF (International Diabetes Federation – Международная диабетическая федерация), в 2010 г. страдало 285 млн взрослого населения, а к 2050 г., когда в мире будет насчитываться 8,4 млрд человек, число больных может вырасти до 438 млн. Таким образом, диагноз СД можно будет поставить каждому 19-му человеку [1].

Ключевыми звеньями эффективного лечения СД остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с СД 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удастся [2]. Существующий алгоритм лекарст-

венного лечения предполагает начать терапию с изменения образа жизни (диета + физические нагрузки) и приема препарата первой линии – метформина. Однако в последних рекомендациях препарат рассматривается как первоочередная мера на всех этапах компенсации углеводного обмена [3]. Метформин также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

На российском рынке хорошо зарекомендовал себя метформин, выпускаемый под коммерческим названием Сиофор®. Препарат снижает уровень глюкозы в крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсули-

на и улучшения усвоения глюкозы клетками, а также в результате угнетения глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор® нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. При этом Сиофор® не вызывает развития гипогликемии.

В основе действия метформина лежит повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте, увеличение связывания инсулина с рецепторами, экспрессии гена – транспортера глюкозы 1 (ГЛЮТ-1) и транспорта глюкозы через мембрану в мышцах, транслокация ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Основным механизмом действия Сиофора® направлен на преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину повысился после публикации в 1998 г. результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabe-



tes Study – британское проспективное исследование сахарного диабета). Было показано, что в отличие от других противодиабетических препаратов (глибенкламида, хлорпропамида, инсулина) прием метформина способствует снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, риска инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина уменьшило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Уровень гликогемоглобина (HbA1c) в результате приема метформина снижался на 0,6–2,4% [5]. Достоинством метформина является его хорошая комбинируемость: при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином, например вследствие нарушения секреторной активности бета-клеток, метформин можно комбинировать с препаратами сульфонилмочевины, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Эффективной также является комбинация метформина и инсулина: под воздействием метформина улучшается чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%. При этом увеличения массы тела не отмечается [6]. Помимо гипогликемического действия метформин обладает рядом плейотропных эффектов. Так, в исследовании UKPDS отмечено, что препарат улучшает выживаемость пациентов с СД 2 типа. Показана роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом, эффективность в отношении снижения массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства того, что метформин улучшает фертильность женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Кроме того, препарат тормозит

процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. По мнению авторов, применение препарата остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [7]. Метаболический синдром является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в три-четыре раза чаще, смертность от ИБС повышается в три раза, от ишемического инсульта – в два раза по сравнению с общей популяцией [8]. К проявлениям метаболического синдрома относят нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменение продукции некоторых цитокинов. Показано, что лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота,

усилению ответа на действие эндотелийзависимых вазодилаторов, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [4].

В последние годы появились данные о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном метаанализе 41 исследования, включавшего 3074 пациента с СД 2 типа, было показано, что терапия метформином (по сравнению с сахароснижающими препаратами других групп) способствует статистически достоверному снижению уровней ТГ, общего ХС и ЛПНП [10].

У пациентов с СД нередко развивается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и повышенной смертностью. Однако изучать влияние метформина на фибрилляцию предсердий стали не так давно. Тайваньскими учеными было проведено популяционное исследование использования метформина для профилактики развития фибрилляции предсердий у больных с СД, а также его влияния на индуцированную тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В работу было включено 645 710 пациентов с СД 2 типа, получавших сахароснижающую

КСТАТИ

Метформин представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он появился на фармацевтическом рынке в 1957 г. – почти 60 лет назад! Одновременно предложенные для лечения СД бигуаниды буформин и фенформин приводили к развитию лактоацидоза с высокой частотой летальных исходов, что вызвало настороженное отношение ко всем препаратам этой группы. Тем не менее метформин выдержал испытание временем и занял одно из ведущих мест среди препаратов для профилактики и лечения СД 2 типа

терапию. Пациенты, применявшие метформин, составили основную группу, пациенты, применявшие другие сахароснижающие препараты, – группу сравнения. Для изучения влияния метформина на риск фибрилляции предсердий была использована модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миоина. За 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий. Заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было установлено, что метформин достоверно предотвращает развитие фибрилляции предсердий у больных СД (отношение рисков (ОР) 0,81, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,86, $p < 0,0001$), значительно снижает степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с меньшим риском развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также уменьшение отложений висцерального жира. В разных исследованиях показано, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у пациентов с метаболическим синдромом составило от 0,5 до 4,5 кг [12].

Данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известный сахароснижающий эффект метформина, клинический интерес также представляет его использование для лечения ожирения. Долгосрочная программа по профилактике СД показала, что метформин снижает потребление пищи, что и является причиной уменьшения массы тела. Хотя влияние метформина на аппетит представляется мно-

гофакторным, значимым может быть воздействие как на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и на уровень лептина и чувствительность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину российскими учеными было проведено шестимесячное пилотное исследование. В нем участвовало 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критерии включения: отсутствие терапии подагры, нормальная функция печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сут. Исследование включало изучение антропометрических и клинических характеристик, 24-часовой мониторинг артериального давления, исследование показателей мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы, липидного спектра.

На фоне терапии метформином у пациентов значительно снизился уровень глюкозы, инсулина и ХС ЛПНП, мочевой кислоты, выраженность инсулинорезистентности. Нормоурикемия достигнута у 11 больных, значительное снижение уровня мочевой кислоты – у 12 пациентов. У семи пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, уменьшает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Немаловажную роль играет метформин и при гестационном СД (ГСД).

Изучение в естественных условиях транспорта метформина через

плаценту, его связи с родоразрешением пациенток с ГСД, а также влияния на гликемию матери и ее массу тела стало целью исследования финских ученых. Больные ($n = 217$) были рандомизированы на две группы: первая получала терапию метформином, вторая – инсулином. Концентрация метформина в сыворотке крови матери на 36-й неделе беременности и при рождении ребенка, а также в крови пуповины определялась методом масс-спектрометрии. Критериями оценки эффективности были вес ребенка при рождении, длительность беременности, pH артериальной пуповинной крови, неонатальная гипогликемия, прибавка веса пациенток во время беременности, уровень HbA1c и фруктозамина. Медиана отношения концентрации метформина в пуповинной крови/сыворотке крови матери составила 0,73. Различий в массе тела детей при рождении в группах инсулина и метформина не отмечалось. Частота эпизодов неонатальной гипогликемии ($p = 0,92$) и значения pH пупочной артерии ($p = 0,78$) были сходными в обеих группах. Отклонений в здоровье матери и плода в группе метформина не зафиксировано [15].

Немецкие ученые проанализировали использование противодиабетических средств в лечении ГСД в период 2008–2012 гг. Адекватная коррекция нарушений углеводного обмена во время беременности представляется крайне важной, поскольку ГСД неблагоприятно воздействует на мать и плод. В ходе работы были обобщены данные 32 диабетологических центров. В анализ включили пациенток с ГСД. После этого провели субанализ с акцентом на применение разных противодиабетических средств, а именно инсулина, метформина и сульфонилмочевин. Результаты показали, что медикаментозное лечение ГСД применяется чаще – в 30,8% случаев. При этом в течение пяти лет применение метформина значительно выросло. Так как метформин стали назначать чаще, инициато-

ры исследования предположили, что препарат рассматривается как безопасная и эффективная альтернатива инсулину [16].

Полученные результаты не противоречат данным испанских исследователей, которые оценивали материнскую и неонатальную безопасность метформина у пациенток с ГСД. Ретроспективно анализировались клинические данные с 2011 по 2012 г. 186 беременных, страдающих ГСД. Лечение метформином получали 32 пациентки, инсулином – 33, диетотерапию – 121. Статистических различий между диетотерапией и приемом метформина в отношении риска преждевременного прерывания беременности, недоношенности плода, преэклампсии, макросомии, частоты проведения кесарева сечения, потребности в неонатальной интенсивной терапии, врожденных пороков развития или неонатальных травм выявлено не было. При этом в группе метформина не было зарегистрировано абортов и перинатальной смертности. Данное ретроспективное исследование позволило предположить, что метформин является безопасным препаратом для лечения пациенток с ГСД. При этом терапия данным препаратом по сравнению с терапией инсулином или диетотерапией не была связана с более высоким риском осложнений у матери и плода [17].

Эффективность метформина по сравнению с инсулином при ГСД в достижении контроля гликемии и в отношении возможных неблагоприятных исходов у матери и новорожденного изучали китайские врачи. Ими был проведен метаанализ шести рандомизированных клинических исследований с участием 1420 пациенток с ГСД. Полученные результаты свидетельствовали, что применение метформина при ГСД не увеличивает риск развития неблагоприятных событий у матери и новорожденного, а также ассоциировано с меньшей прибавкой веса матери во время беременности [18].

Финские ученые провели исследование детей, рожденных пациентками с ГСД, получавшими во время беременности метформин ($n = 47$) или инсулин ($n = 50$). У детей 6, 12 и 18 месяцев оценивались масса тела, рост, двигательная активность, социальное и речевое развитие. Дети, матери которых получали лечение метформином, по сравнению с детьми, матери которых получали инсулин, оказались значительно выше ростом в возрасте 12 месяцев (76,9 против 75,6 см (95% ДИ 0,07–2,62)) и имели большую массу тела (10,47 против 9,85 кг (95% ДИ 0,04–1,20)); аналогичные различия показаны для возраста 18 месяцев (83,9 и 82,2 см (95% ДИ 0,22–3,02), 12,051 и 11,318 кг (95% ДИ 0,04–1,43) соответственно). Двигательная активность, социальное и речевое развитие в 18 месяцев у детей двух групп были одинаковыми. Таким образом, метформин оказался безопасным препаратом у пациенток, получавших его во время беременности [19].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является наиболее частой причиной хронических заболеваний (от жировой инфильтрации до развития терминальной стадии печеночной недостаточности). Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с СПКЯ – одной из наиболее частых репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе. Ожирение, в частности висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, влияющими на развитие НЖБП при СПКЯ. Кроме того, доказано, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую связан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени считается доброкачественным состоянием, у большинства пациентов на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно при избыточной массе

тела, СПКЯ и НЖБП. Пациентки с СПКЯ при наличии ожирения и метаболического синдрома должны быть охвачены скринингом на предмет НЖБП, включающим оценку уровня сывороточных аминотрансфераз и стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости). Соблюдение диеты и повышение физической активности являются наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ и НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий на первое место в лекарственной терапии выходит метформин [20].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением ТГ в гепатоцитах в отсутствие чрезмерного употребления пациентом алкоголя в анамнезе (от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)). НАСГ может в конечном итоге прогрессировать с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Чаще всего стеатоз печени представляется локальным висцеральным заболеванием. Однако данные исследований свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди пациентов с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патогенез НЖБП до конца не изучен, доказано, что инсулинорезистентность играет главную роль в ее развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина улучшает течение НЖБП и связанный с ней метаболический статус. Метформин оказался эффективным в снижении активности ферментов печени [21].

Так как влияние сенситизаторов инсулина на функции печени и показатели метаболизма у пациентов с НЖБП до сих пор является предметом дискуссий, иранские ученые провели исследование воздействия терапии метформином на функции печени, липидный профиль, маркеры инсулинорезистентности и со-

держание жира в печени у пациентов с НЖБП. В двойном слепо-м клиническом исследовании участвовали больные, у которых при УЗИ были обнаружены признаки жировой дистрофии печени (после исключения других причин ее изменений). В исследование было включено 80 пациентов (из них 68 мужчин), средний возраст – $35,27 \pm 7,98$ года. Пациентов рандомизировали в группы метформина в дозе 1 г/сут и пиоглитазона 30 мг/сут; препараты принимали в течение четырех месяцев. По окончании лечения обоими препаратами значительно уменьшились сывороточные уровни липидов, ХС, ЛПНП, индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) [22].

По данным итальянских ученых, распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции до 60–95% у пациентов с избыточной массой тела, составляя 28–55% у больных СД. Эти данные, а также доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности в развитии данного заболевания стимулировали ученых к проведению нескольких клинических исследований, в которых метформин применялся у инсулинорезистентных больных НЖБП. Результаты показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов, не страдающих СД. Однако разнородность исследований не позволила сделать окончательный вывод. Авторы предположили, что метформин может оказывать положительные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенситизатора инсулина [23].

Бразильские ученые подтвердили эффективность долгосрочной терапии метформином у подростков с клинико-инструментальными признаками стеатоза печени и инсулинорезистентностью. Подростки, страдающие ожирением ($n = 35$), были рандомизированы на две группы. Терапия в первой

группе предусматривала изменение образа жизни и прием метформина, во второй – изменение образа жизни и прием плацебо. Масса висцерального и подкожного жира и степень стеатоза определялись с помощью УЗИ. У исследуемых брали образцы крови для определения уровня глюкозы, инсулина, оценки инсулинорезистентности и АЛТ. Была отмечена положительная корреляция между степенью стеатоза и показателями инсулина и индекса HOMA-IR. Долгосрочная терапия метформином способствовала снижению массы тела, уровня инсулина, индекса HOMA-IR, висцерального жира. Метформин оказался значительно более эффективным в отношении улучшения как клинических параметров, так и лабораторно-инструментальных показателей, связанных с ожирением и стеатозом [24].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетотерапии у больных НЖБП, не страдающих СД. Авторы провели шестимесячное исследование у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа ($n = 25$) получала метформин (1 г в день) плюс диетотерапию, вторая ($n = 25$) – только диетотерапию. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина ($p < 0,0001$), так и в группе диетотерапии ($p = 0,029$). Кроме того, в обеих группах значительно снизились индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии ($p < 0,001$). Уровень глюкозы натощак, индекс HOMA-IR и содержание в сыворотке крови адипонектина уменьшились у всех пациентов, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В группе метформина индекс HOMA-IR снизился

с $3,3 \pm 1,6$ до $2,4 \pm 1,2$ ($p = 0,003$), в то время как в группе диетотерапии – с $3,2 \pm 1,6$ до $2,8 \pm 1,1$ (недостаточно). Количество пациентов с постпрандиальной гипергликемией уменьшилось с 35 до 5% ($p = 0,04$) в группе метформина и с 32 до 12% (недостаточно) в группе диетотерапии. Исходно около 40% пациентов в обеих группах имели метаболический синдром. Их доля в группе метформина снизилась до 20% ($p = 0,008$), в группе диетотерапии – до 32%. Таким образом, метформин оказался более эффективным в отношении нормализации не только метаболических параметров, но и клинических проявлений у данной категории пациентов [25].

Трудно переоценить роль метформина в лечении СПКЯ. Исследователи из Великобритании проанализировали статьи (до октября 2013 г. включительно), посвященные применению метформина во время беременности, для лечения бесплодия, СПКЯ и гинекологических раков.

Авторы отметили, что метформин не всегда используется по прямому назначению. Так, его применяют для лечения гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, несмотря на то что доказательства в отношении его антиандрогенных эффектов противоречивы. Препарат также используется для улучшения овуляции у пациенток с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифена цитратом.

Метформин также представляется эффективным и безопасным препаратом для лечения ГСД, в частности у пациенток с избыточной массой тела.

Одно из исследований с двухлетним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее подверженными риску развития инсулинорезистентности в будущем. Сделанные выводы вызвали интерес к использованию метформина у беременных, страдающих ожирением, но не страдающих СД.

В настоящее время проводятся клинические исследования с целью выяснить, отразится ли профилактический прием метформина на частоте ГСД и степени прироста массы тела во время беременности. Полагают, что дети, рожденные пациентками с ожирением, принимающими метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели.

Эпидемиологические исследования связывают эффект метформина с уменьшением риска рака, в том числе эндометрия. В настоящее время проводятся клинические исследования противоракового действия метформина: определяют потенциал препарата как для профилактики рака, так и для адъювантной терапии [26]. Имеются данные и более ранних исследований. Так, работа, проводившаяся в Пакистане с 2004 по 2008 г., была посвящена влиянию терапии метформином на уровень лептина у пациенток с СПКЯ. В исследовании приняло участие 170 больных, получавших терапию метформином. Доза препарата составляла 500 или 1500 мг в день, прием осуществлялся в течение трех или шести месяцев. После проведенной терапии отмечено значительное снижение биохимических показателей, таких как глюкоза натощак, инсулин и лептин. Было показано, что для лечения СПКЯ лучшей схемой является шестимесячный прием метформина в дозе 1500 мг в сутки [27].

Метаанализ клинических исследований, посвященных эффективности метформина у беременных с СПКЯ, включал восемь исследований, в которых участвовало 1106 пациенток. Суммированное отношение шансов (ДИ 95%) при применении метформина у пациенток с СПКЯ и невынашиванием беременности составило 0,32 (0,19–0,55), 0,37 (0,25–0,56) для ГСД, 0,53 (0,30–0,95) для преэклампсии и 0,30 (0,13–0,68) для преждевременных родов. Таким образом, риски вышеуказанных состояний достоверно снизились у беременных, получавших мет-

формин. При этом увеличение частоты побочных эффектов было недостоверным [28].

Итальянские ученые полагают, что метформин, влияя на инсулинорезистентность и уровень инсулинемии, одновременно способен снижать продукцию андрогенов, что приводит к нормализации менструального цикла и повышению вероятности овуляции. Современные рекомендации эндокринологических сообществ предлагают использовать метформин в подростковом возрасте, особенно при избытке массы тела. Однако препарат не следует применять в качестве терапии первой линии для коррекции овуляторной дисфункции у взрослых с СПКЯ, есть данные, что предварительное назначение метформина может способствовать овуляции в ответ на терапию кломифена цитратом [29].

Целью исследования, проведенного в Боснии и Герцеговине, была оценка эндокринных изменений у пациенток с СПКЯ, которых ранее лечили метформином. В исследование было включено 100 женщин в возрасте 20–40 лет. Было продемонстрировано, что лечение метформином через шесть и 12 месяцев приводит к значительному снижению массы тела, ИМТ, окружности талии, уровня инсулина и индекса НОМА-IR ($p = 0,0001$). Отмечалось также значительное снижение концентрации пролактина, тестостерона и эстрадиола ($p = 0,0001$). Метформин не влиял на уровень тиреотропного гормона. Показано также значимое снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата и прогестерона ($p = 0,0001$).

Терапия метформином сопровождалась восстановлением менструального цикла у большинства пациенток. Исходно в наблюдаемой группе было 69% пациенток с олигоменореей, аменореей или полименореей. После 12 месяцев лечения только у 20% пациенток

с СПКЯ отмечался нерегулярный менструальный цикл ($p = 0,0001$). Уменьшились явления гирсутизма. При этом в течение первых шести месяцев лечения у девяти участниц исследования наступила беременность ($p = 0,0001$), а в течение следующих шести месяцев лечения – еще у двух ($p = 0,317$). Анализ с применением модели множественной регрессии показал, что наличие ановуляции у пациенток с СПКЯ напрямую связано с ИМТ, окружностью талии, уровнем ФСГ и возрастом. Инсулинорезистентность достоверно коррелировала с ИМТ, уровнем ХС, прогестерона и гирсутизмом. Наиболее значимыми факторами прогноза потребности в длительном лечении метформином оказались уровень тестостерона, прогестерона, ФСГ, СРБ и наличие ановуляции [30].

Ученые из Саудовской Аравии изучали влияние разных методов терапии на массу тела у пациенток с СПКЯ. В работе приняло участие 20 здоровых женщин и 180 женщин с СПКЯ. Их разделили на три группы. Первая группа получала кломифена цитрат в дозе 100 мг в сутки со 2-го по 6-й день менструации плюс гонадотропин с 3-го по 13-й день. Вторая группа дополнительно получала 850 мг метформина два раза в день, третья – корректирующую диету. Оценивались клинические симптомы, менструальный цикл, гирсутизм, уровень глюкозы крови, ИМТ, соотношение окружность талии/окружность бедер, уровень инсулина, других гормонов и липидов до и после лечения. В группах метформина и диетотерапии произошло значительное уменьшение уровня инсулина натощак и глюкозы (соотношение уровня инсулина и индекса НОМА-IR). В этих группах также значительно снизились уровень липидов, тестостерона, пролактина в крови, соотношение ЛГ/ФСГ. Индекс НОМА-IR был значительно выше у пациенток с СПКЯ. Он положительно коррелировал с уровнем тестостерона, эстрадиола, ТГ, общего ХС и ХС ЛПНП и отрицательно с уровнем ХС ЛПВП и ФСГ.

Терапия метформином (по сравнению с гормональной монотерапией) способствовала снижению массы тела [31].

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Недавно опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает риск развития некоторых видов рака при СД 2 типа.

Демографические исследования свидетельствуют, что метформин снижает частоту развития рака и смертность от него у больных СД. Для лучшего понимания механизмов действия препарата в отношении противоопухолевой активности метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [32].

Как показало недавно проведенное исследование, прием метформина связан со снижением риска развития некоторых видов рака, в том числе поджелудочной железы. Авторы оценивали влияние метформина на риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняло участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 г. Связь между приемом метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Был сделан вывод: использование метформина не связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (скорректированное ОР 1,01 (95% ДИ 0,61–1,68)). В общей популяции ($n = 1405$) с включением лиц без СД в группу контроля риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности СД ($p < 0,001$).

Полученные результаты на основе исследования «случай – контроль» позволили предположить, что применение метформина снижает риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа и не влияет на связь между СД 2 типа и риском развития рака поджелудочной железы [33].

Изучение связи между диабетом и раком поджелудочной железы позволило выработать стратегию их профилактики и раннего выявления.

Большее количество смертей среди всех смертей от гинекологических злокачественных опухолей приходится на рак яичников. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали результаты работы южнокорейских ученых, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин – один из самых применяемых противодиабетических препаратов, поскольку обладает как химио-профилактической, так и противораковой эффективностью. Он снижает онкозаболеваемость и повышает общую выживаемость. Таким образом, «метаболическое перепрограммирование» раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака также можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина [34].

Целью одной из последних работ американских ученых явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов для оценки эффективности применения метформина в отношении снижения смертности от рака. Анализировались данные за 1995–2010 гг. Когорта исследуемых составила 32 415 человек (медицинский центр Университета Вандербильт) и 79 258 человек (клиника Мэйо). Отдельно выделили пациентов с СД 2 типа, а также схемы их лечения. Летальность от всех причин (95% ДИ) оценивалась с использо-

ванием модели пропорционального риска. Эффективность терапии метформином определяли с учетом возраста на момент постановки диагноза, пола, расы, ИМТ, курения, использования инсулина, морфологии рака и неонкологического индекса коморбидности Чарлсона. Среди больных раком (клиника Вандербильт) терапия метформином была ассоциирована с 22%-ным снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ОР 0,78 (95% ДИ 0,69–0,88)). У больных СД прием метформина был ассоциирован с 23%-ным улучшением выживаемости по сравнению с пациентами без СД (ОР 0,77 (95% ДИ 0,71–0,85)). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получавших метформин, что позволило предположить высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата для пациентов с различными формами рака [35].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина связано с уменьшением риска некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование «случай – контроль» с участием пациентов в возрасте до 90 лет с данным диагнозом с 1995 по 2013 г. Пациенты в парах «случай – контроль» были подобраны по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения, употреблению алкоголя и сопутствующим заболеваниям. Окончательные анализы скорректированы по ИМТ, курению и СД. Исследователи подтвердили, что долгосрочное применение метформина снижает риск рака гортани (скорректированное ОР 0,41 (95% ДИ 0,17–1,03)) [36].

Канадские ученые доказали, что СД может повышать риск развития рака, а также быть связан с неблагоприятными исходами онкопроцессов. При этом метформин позволяет снизить риск развития рака, однако его

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



**В моно- и комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа
у взрослых и детей с 10 лет¹**

**Не стимулирует секрецию
инсулина и не приводит
к гипогликемии^{1*}**

**Благоприятно воздействует
на липидный обмен¹**



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹**

1. Инструкции по применению препарата Сиофор® От 13.04.2012 и 16.04.2012

2. «Russian Pharma Awards 2013» Почетная премия «Выбор врача» Сиофор® 1-е место в номинации «Проверенный бестселлер в лечении диабета»

* В монотерапии

Торговое название: Сиофор®. Международное непатентованное название: метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать тканевую гипоксию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, 6Ц «Башня на Набережной», блок Б5.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 13.04.2012 и 16.04.2012). Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

влияние на уровень смертности остается неясным. Авторы изучили информацию в базах данных EMBASE (Evidence Based Medicine) и MEDLINE (MEDlars onLINE) с целью оценки влияния терапии метформином на показатели смертности от рака среди больных СД. Оценивалось ОР при применении метформина для всех причин смерти, в том числе от рака. В метаанализ вошло 21 наблюдательное исследование. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (ОР 0,73 (95% ДИ 0,64–0,83)) и специфической смертности, связанной с онкологическими заболеваниями (ОР 0,74 (95% ДИ 0,62–0,88)). Анализ подгрупп показал, в частности, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (четыре исследования) (ОР 0,65 (0,56–0,76)). Таким образом, терапия метформином на момент постановки диагноза «рак» может быть связана со снижением риска смерти от рака [37].

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Однако результаты, полученные американскими

учеными при анализе баз данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 г. (изучены одно рандомизированное контролируемое исследование, один метаанализ, одно исследование «случай – контроль» и три проспективных исследования, представляющих около 150 000 пациентов), показали, что метформин безопасен для больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Частота лактоацидоза является низкой и не превышает таковую у больных СД, принимавших препараты сульфонилмочевины. Кроме того, у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью при приеме метформина снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Авторы опровергли исторически сложившиеся противопоказания в отношении пациентов с нарушениями функции почек и предположили, что риск связанного с метформином лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получавших терапию другими сахароснижающими препара-

ми. Благодаря воздействию метформина на снижение риска микрососудистых и макрососудистых осложнений препарат целесообразно использовать в лечении СД 2 типа как можно дольше, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной тяжести, если, конечно, нет других противопоказаний. Уменьшение дозы препарата необходимо, если скорость клубочковой фильтрации составляет от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², а отмена препарата – если скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м² [38].

В заключение надо отметить, что метформин обладает большим количеством полезных эффектов и может безопасно применяться при наличии разных сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Результаты современных исследований открывают большие перспективы для дальнейшего использования метформина.

Информация о препаратах может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией. ☼

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 4th Edition, 2009.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. 2000. № 3. С. 56–58.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013.
4. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 // Справочник поликлинического врача. 2006. № 3. С. 17–22.
5. 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. Vol. 39. № 3. P. 179–190.
6. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. Res. 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
7. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // Eur. J. Intern. Med. 2013. Vol. 24. № 1. P. 20–26.
8. 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. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 5. P. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin. Sci. (Lond.). 2012. Vol. 122. № 6. P. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J. et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies // Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 13. № 1. P. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2014. Vol. 21. № 5. P. 323–329.
14. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подagraй и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования) // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 12. С. 44–49.

15. Tertti K., Laine K., Ekblad U. *et al.* The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* 2014.
16. Heilmaier C., Thielscher C., Ziller M. *et al.* Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008-2012 // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Vol. 40. № 6. P. 1592-1597.
17. Marques P., Carvalho M.R., Pinto L., Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes // *Endocr. Pract.* 2014. P. 1-21.
18. Su D.F., Wang X.Y. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 104. № 3. P. 353-357.
19. Ijäs H., Väärämäki M., Saarela T. *et al.* A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months // *BJOG.* 2014.
20. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 26. P. 8351-8363.
21. Rouabhi S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 8. № 4. P. 343-349.
22. Razavizade M., Jamali R., Arj A. *et al.* The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial // *Hepat. Mon.* 2013. Vol. 13. № 5. P. e9270.
23. Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. *et al.* The role of metformin in the management of NAFLD // *Exp. Diabetes Res.* 2012. 2012:716404.
24. Tock L., Dâmaso A.R., de Piano A. *et al.* Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents // *J. Obes.* 2010.
25. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. *et al.* Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // *Int. J. Obes (Lond.)*. 2010. Vol. 34. № 8. P. 1255-1264.
26. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. *et al.* Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications // *Hum. Reprod. Update.* 2014.
27. Irfan A., Mughal I.A., Jalali S. Effect of metformin hydrochloride in correcting hyperinsulinemia and high leptin levels in treatment of infertile polycystic patients // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2013. Vol. 25. № 1-2. P. 8-11.
28. Zheng J., Shan P.F., Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 797-802.
29. Renato P. Metformin in women with PCOS, Pros // *Endocrine.* 2014.
30. Velija-Ašimi Z. Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 180-185.
31. Al-Nozha O., Habib F., Mojaddidi M., El-Bab M.F. Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome // *Pathophysiology.* 2013. Vol. 20. № 2. P. 131-137.
32. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2013. Vol. 22. № 12. P. 1511-1517.
33. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study // *Int. J. Cancer.* 2014.
34. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer // *Biomed Res. Int.* 2014.
35. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q. *et al.* Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2014.
36. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2014.
37. Lega I.C., Shah P.S., Margel D. *et al.* The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014.
38. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol. 47. № 11. P. 1488-1497.

Siofor: Pleiotropic Effects in the Real-Life Clinical Setting

L.Yu. Morgunov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Leonid Yulyevich Morgunov, morgunov.ly@mail.ru

Metformin (Siofor®) is a commonly used oral hypoglycemic agent for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. The article reviews mechanisms of action of metformin including its pleiotropic effects and potential usability of metformin in metabolic syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic liver disease and some oncological diseases.

Key words: metformin, type 2 diabetes mellitus, pleiotropic effects