



Метформин в лечении сахарного диабета типа 2

А.В. Зилов

Адрес для переписки: Алексей Вадимович Зилов, avzilov@hotmail.com

Метформин в настоящее время является базовым препаратом для лечения сахарного диабета (СД) типа 2. Его применение в качестве препарата первой линии связано как с высоким сахароснижающим эффектом, высоким профилем безопасности, незначительными ограничениями в использовании, так и с выраженным воздействием на факторы риска развития атеросклероза. Как следствие, на фоне приема метформина снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Кроме того, метформин показал высокую эффективность в отсрочке развития СД типа 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, особенно молодого и среднего возраста. Появившийся не так давно метформин пролонгированного действия (препарат Глюкофаж Лонг) характеризуется не только высокой эффективностью в отношении нормализации гликемии, но и меньшим количеством побочных эффектов.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, метформин, Глюкофаж Лонг

Сахарный диабет (СД) – группа заболеваний, характеризующихся гипергликемией и развивающихся в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

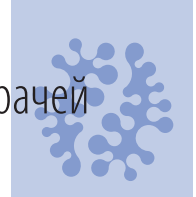
Во всех странах катастрофически растет заболеваемость СД. Так, в 2000 г. в мире насчитывалось более 160 млн пациентов, в 2015 г. их количество, по данным Международной федерации диабета, составило более 387 млн [1]. В Российской Федерации на 2015 г. зарегистрировано около 4 млн больных СД типа 2 [2].

Основные механизмы развития заболевания – резистентность к инсулину и нарушение его секреции. В настоящее время широко обсуждаются и такие механизмы, как нарушение инкретинового ответа и повышенная реабсорбция почками глюкозы. Они рассматриваются в качестве дополнительных препятствий нормализации уровня глюкозы в крови у данной категории пациентов.

СД типа 2, прежде всего инсулинорезистентность, является составной частью метаболического синдрома наряду с висцеральным ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией. К ти-

пичным проявлениям метаболического синдрома также относят нарушение фибринолитических свойств крови – гиперфибриногемию, повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1, микроальбуминурию и гиперурикемию. Необходимо отметить, что метаболический синдром и СД типа 2 – ведущие причины смерти в развитых странах Европы и Северной Америки. Развитие заболевания происходит поэтапно (рис. 1). Финал – стойкое снижение секреции инсулина. В этой связи одна из основных задач терапии – не только поддержание нормогликемии, но и сохранение резервных возможностей бета-клеток поджелудочной железы.

Поскольку нарушение углеводного обмена не единственное проявление СД, а гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к нарушению всех видов обмена веществ, компенсация заболевания осуществляется по нескольким направлениям. Первоочередное и важнейшее – нормализация гликемии – уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) или достижение целевых значений (рис. 2). Крупнейшее проспективное клиническое исследование UKPDS доказало, что снижение гликемии способствует профилактике прогрессирования и развития всех осложнений СД типа 2. Так, уменьшение уровня HbA1c на 0,9% снижает



общую смертность на 21%, сердечно-сосудистую – на 14%, риск нарушений микроциркуляторного русла – на 37%. При уменьшении значений HbA1c на 2 и 3% риск смерти у больных СД типа 2 сокращается на 42 и 63% соответственно. Следует отметить, что в группе пациентов с избыточным весом и ожирением, получавших метформин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, инсульта снизилась на 39 и 41% соответственно. Пролонгация наблюдения за пациентами показала, что указанные тенденции в группе получавших метформин сохранялись. Данное обстоятельство чрезвычайно важно: СД типа 2 сегодня относят к сердечно-сосудистым заболеваниям [3–5]. Риск сердечно-сосудистых катастроф или смерти от них у пациентов с СД типа 2 аналогичен таковому у пациентов с коронарным атеросклерозом или перенесенным инфарктом миокарда. Именно поэтому, подбирая терапию, необходимо учитывать ее потенциальное влияние на полиэтиологичность развития атеросклероза.

На начальных этапах СД типа 2, в отсутствие клинических симптомов и при умеренном повышении гликемии (до 8–10 ммоль/л), в качестве основного метода лечения можно рассматривать диету. Однако практика показывает, что через несколько месяцев от дебюта заболевания фармакологическое лечение требуется уже большинству пациентов. В связи с этим консенсусным решением экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2006) рекомендовано назначать фармакотерапию сразу после постановки диагноза [6].

Действующие рекомендации Российской ассоциации эндокринологов дают четкие указания по старту и виду фармакотерапии при СД типа 2.

Препаратами первой линии являются бигуаниды. Единственный препарат данной группы, приме-

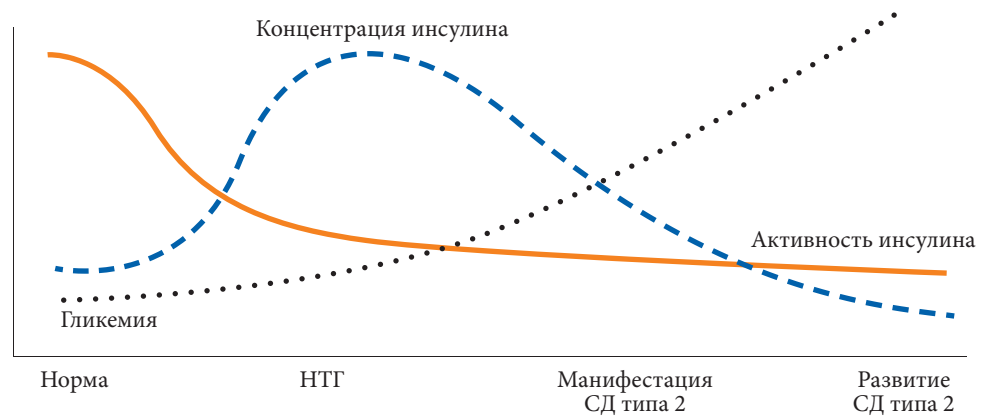
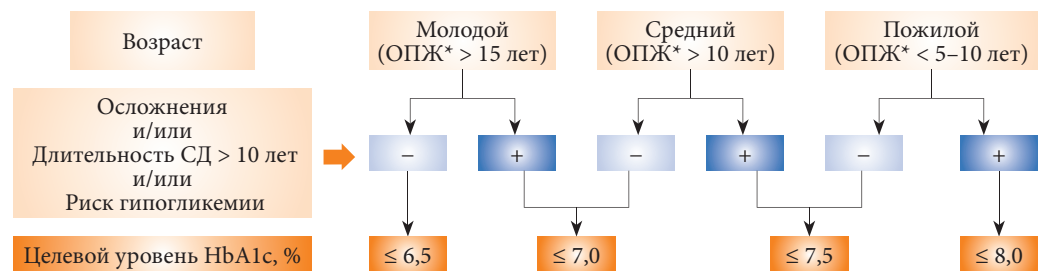


Рис. 1. Этапы развития СД типа 2



* Ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 2. Терапевтические цели по уровню HbA1c при СД типа 2

няемый при СД типа 2, – метформин. Безопасность метформина по сравнению с другими бигуанидами объясняется иной химической структурой.

Метформин используется в лечении СД типа 2 с 1957 г. К настоящему времени по данному препарату накоплен колоссальный клинический и научный опыт. Основное действие метформина можно определить как антигипергликемическое, а не сахароснижающее. В конце прошлого десятилетия установлено опосредованное влияние метформина на улучшение инкретинового эффекта у больных СД типа 2.

При СД типа 2 повышение продукции глюкозы печенью в ночные и ранние утренние часы приводит к повышению гликемии натощак. Основа данного процесса – инсулинорезистентность гепатоцитов, относительные порталы гипoinsулинемия и гиперглюкагонемия. Метформин блокирует ключевые ферменты глюконеогенеза и гликогенолиза – пируват-карбоксилазу, глюкозо-6-фосфатазу

и др., увеличивает синтез гликогена. Это приводит к снижению гликемии натощак.

До появления глитазонов бигуаниды были основными препаратами, воздействующими на инсулинорезистентность. Причина ее развития при СД типа 2 – нарушение механизмов пострецепторного действия инсулина. В результате снижается транслокация внутриклеточных транспортеров глюкозы, ее поступление в клетку и нарастает гликемия. Метформин воздействует как на рецепторы инсулина, повышая их аффинность, так и на киназную активность и фосфорилирование бета-субъединиц рецептора, усиливая их. Кроме того, усиливается синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы, что приводит к увеличению ее поглощения клетками печени, мышечной и жировой тканями. Снижение периферической инсулинорезистентности способствует нормализации метаболизма и поглощения глюкозы мышцами, печенью



Таблица 1. Эффективность сахароснижающих препаратов в отношении гликемии

Группа препаратов	Снижение уровня глюкозы в крови, мг/дл	Снижение HbA1c, %
Препараты сульфонилмочевины	40–60	1,0–2,5
Бигуаниды	53	1,0–2,0
Меглитиниды	30–40	1,1–1,5
Глитазоны	25–55	1,0–1,5
Блокаторы альфа-глюкозидаз	20–30	0,5–1,0
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4	30–40	0,5–0,8

Таблица 2. Снижение риска развития сосудистой патологии у пациентов с СД типа 2 на фоне приема различных препаратов

Препарат (исследование)	Снижение риска развития сосудистой патологии, %
<i>Препараты, влияющие на липидный профиль</i>	
Симвастатин (4S)	42
Правастатин (CARE)	27
Гемфиброзил (VA-HIT)	24
Фенофибрат (DAIS)	23
<i>Гипотензивные препараты</i>	
Фелодипин (HOT)	51
Эналаприл (HOPE)	25
Лозартан (LIFE)	24
Бета-блокаторы (BIP)	42
<i>Сахароснижающие препараты</i>	
Метформин (UKPDS)	39
Препараты сульфонилмочевины/инсулин (UKPDS)	16

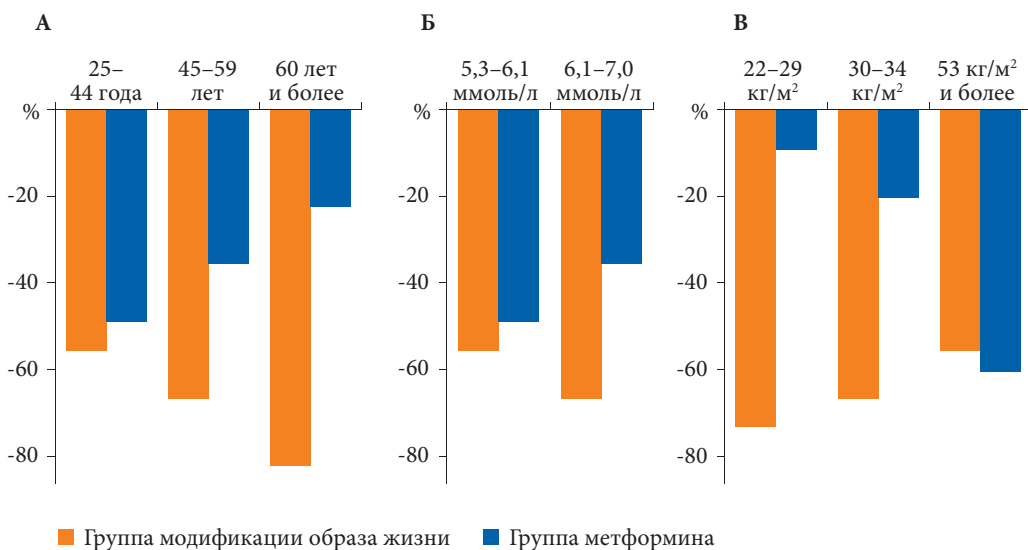


Рис. 3. Снижение риска развития СД типа 2 в исследовании DPP в зависимости от возраста пациентов (А), гликемии натощак (Б), индекса массы тела (В)

и жировой тканью. Как следствие, предотвращается развитие гипергликемии и поздних осложнений СД типа 2.

Антигипергликемический эффект метформина обусловлен также его влиянием на желудочно-кишечный тракт. Препарат способствует активации анаэробного гликолиза в тонкой кишке. Поступившая с пищей глюкоза превращается в лактат, который поступает в печень и включается в дальнейшие метаболические процессы. Очень важно, что такое превращение не имеет системного действия, поэтому риск развития лактатацидоза не увеличивается. Еще один механизм воздействия метформина на прандиальную гликемию – через глюкозные транспортеры и замедление скорости всасывания глюкозы.

Доказано, что применение метформина пациентами с СД типа 2 и/или избыточной массой тела приводит к снижению уровня триглицеридов (до 30–45%), свободных жирных кислот (на 10–17%), замедлению липогенеза.

Клиническое и метаболическое действие метформина подтверждено не только в исследовании UKPDS, но и в других исследованиях (табл. 1 и 2).

Особое место отводится метформину и в профилактике развития СД типа 2. Так, результаты исследования DPP продемонстрировали снижение частоты развития заболевания на 31% в группе, получавшей метформин в дозе 850 мг два раза в сутки [7]. При этом отмечено, что эффективность метформина в отношении снижения риска перехода патологического процесса из стадии «нарушение толерантности к глюкозе» (НТГ) в стадию «СД типа 2» существенно повышается с увеличением массы тела и уменьшением возраста пациентов (рис. 3).

Лечение метформином следует начинать с дозы 500 мг (один раз в сутки во время ужина или на ночь). Максимальная доза – до 2,5–3 г/сут (в несколько приемов). Для метформина пролонгированного действия



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ¹

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия



**ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня
глюкозы в крови в течение суток²

ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении
с обычной формой метформина²

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки^{3,4}

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
пациентов терапии⁵



Информация для специалистов здравоохранения. Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(Ы): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_к креатинина <60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипокалорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж[®] Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Нинкомед Дистрибьюшн Сентр», 159048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 937-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takeida.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.



максимальная суточная доза – три таблетки по 750 мг, режим приема – однократно во время или после ужина.

В связи с накоплением лактата на фоне приема метформина препарат не рекомендовано назначать при тяжелой сердечно-сосудистой патологии, гипоксии любой этиологии и нарушениях функции печени. Необходимо отметить, что за последние годы не зафиксировано случаев фатального лактатацидоза.

В среднем частота развития лактатацидоза при приеме метформина составляет 0,03 случая на 1000 пациенто-лет. Установленные за последние десять лет случаи связаны с нарушением режима приема препарата. Связь между дозой метформина и развитием лактатацидоза не установлена.

У пожилых пациентов возможно снижение терапевтической дозы препарата в связи со снижением функции почек (инструкция по применению препарата Глюкофаж Лонг за 2015 г.).

Необходимо отметить, что на сегодняшний день показания к применению метформина расширены. Препарат можно принимать в дозе до 1000 мг/сут при хронической болезни почек на стадии 3А и 3Б, однако на стадии 3Б начинать лечение не рекомендуется. Препарат можно использовать у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, метформин является препаратом выбора для нормализации гликемии натощак. Монотерапию метформином также можно проводить при

незначительном (на 2–3 ммоль/л) превышении целевых показателей постпрандиальной гликемии у пациентов на диетотерапии. При высоких значениях гликемии целевые показатели, как правило, не достигаются и наиболее оптимальным представляется использование комбинаций препаратов, основу которых составляет метформин.

Последние десять лет в клинической практике применяется метформин замедленного высвобождения – Глюкофаж Лонг. Особенностью данной формы препарата является пролонгированное действие, что обеспечивает высокую эффективность (при приеме один раз в сутки) [8], лучшую переносимость терапии. Как следствие, повышается приверженность пациентов лечению. ☼

Литература

1. IDF Annual Report, 2013 // www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2013-final-rv.pdf.
2. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. 2014 // www.diabetesatlas.org.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
5. www.dtu.ox.ac.uk.
6. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 8. P. 1711–1721.
7. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
8. Feher M.D., Al-Mrayat M., Brake J., Leong K.S. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. Vol. 7. № 5. P. 225–228.

Metformin in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

A.V. Zilov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Aleksey Vadimovich Zilov, avzilov@hotmail.com

Currently, metformin is considered as a basal drug in treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its administration as the first-line drug is related to both a high sugar-lowering effect, high safety profile, few limitations for use as well as pronounced impact on risk factors of developing atherosclerosis. As a result, a risk of developing cardiovascular diseases and related mortality are decreased. Moreover, metformin was demonstrated to be highly efficient by delaying development of T2DM in persons with impaired glucose tolerance, especially in young and middle-age patients.

Recently appeared Metformin with prolonged action (Glucophage Long) is characterized not only by high efficacy with regard to normalizing glycemic level, but smaller number of side effects as well.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, Glucophage Long