



Метформин – единственный препарат для одновременной профилактики осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний

Д.м.н. М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, к.м.н. Е.А. Поддубская

На сегодняшний день метформин является одним из широко применяемых антидиабетических препаратов. В 2006 году Международная федерация диабета приняла новые рекомендации по лечению сахарного диабета, в которых метформин был предложен в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни для стартового лечения [1]. На протяжении последних пяти лет это положение не подверглось изменению.

Однако история применения бигуанидов в эндокринологической практике была полна надежд и разочарований. Первые бигуаниды – фенформина и буформина применялись в середине XX века, скоро были сняты с продажи по причине развития лактацидоза. Метформин был синтезирован Sterne в 1957 году. В 1960 году были инициированы первые клинические исследования, которые показали, что снижение гликемии не сопровождается увеличением массы тела и риском гипогликемии. В 1980 году с помощью клямп-метода было продемонстрировано, что метформин снижает инсулинорезистентность.

В 1995 году впервые FDA (Американский комитет по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения) разрешил широкое применение метформина в США.

В исследовании, инициированном FDA, метформин оказался сопоставимым по безопасности с другими антидиабетическими препаратами [2]. Также показано, что метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами, он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. По данным многочисленных клинических исследований, частота метформин-ассоциированного лактацидоза составляет 8,4 на 100 тыс. пациентов, а на терапии любыми другими сахароснижающими препаратами (в том числе глибенкламидом) – 9 на 100 тыс.

На протяжении 50 лет были проведены 5500 экспериментальных и клинических исследований, посвященных различным аспектам эффективности и безопасности метформина.

Антигипергликемические эффекты метформина

Влияние метформина на уровень глюкозы в крови сопоставимо с эффектом других антидиабетических средств. Метформин не вызывает гиперинсулинемию, наоборот, уровень инсулина натощак часто снижается, что связано с улучшением инсулиночувствительности.

В крупном клиническом исследовании (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study) с участием 451 пациента изучались доза-зависимые антигипергликемические эффекты метформина. Отмечается параллельное снижение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина на фоне метформина в дозах 500–2000 мг/сут. У пациентов с сахарным диабетом суточная доза метформина 2000 мг оказалась оптимальной для контроля уровня глюкозы в крови [3]. На российском рынке оригинальный метформин Глюкофаж представлен в трех дозировках 500 мг, 850 мг и 1000 мг.

Наряду с этим метформин достоверно увеличивает утилизацию глюкозы во время клямпа, что связано с улучшением периферической инсулиночувствительности. Улучшение метаболизма глюкозы связано с увеличением неокислительного метаболизма



глюкозы, то есть без эффекта на окисление глюкозы [4]. Эффекты метформина на синтезе глюкозы в печени изучены у 7 пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии метформином длительностью 3 мес. Метформин достоверно снижает продукцию глюкозы в печени и частоту глюконеогенеза по сравнению с исходным уровнем [5].

Данные Британского проспективного исследования по сахарному диабету продемонстрировали, что метформин обладает инсулинсберегательным эффектом. Уровень инсулина остается низким у лиц, рандомизированных в группу метформина, по сравнению с группами терапии сульфонилмочевинной (глибенкламид или хлорпропамид) или инъекциями инсулина [6].

Первичная профилактика сахарного диабета с применением метформина

Первичная профилактика СД подразумевает применение комплексных мер, включающих изменение образа жизни и лекарственную терапию среди лиц, относящихся к группе риска. В первую очередь, к этой группе относятся лица, имеющие преддиабет (высокая гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе).

В 1976–1980 годах в рамках национального исследования US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), 3092 взрослым проводился тест толерантности к глюкозе. Наличие гипергликемии через 2 ч после приема 75 г глюкозы ассоциировалось увеличением всех случаев сердечно-сосудистой смертности [7]. Убедительные данные были получены в проспективном исследовании Data from the Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe (DECOD) study, в котором продемонстрирована важная роль преддиабета в развитии клинических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гипергликемия оценивалась по уровню глюкозы натощак и после

теста толерантности к глюкозе у 22,514 лиц на протяжении 8,8 лет. Наличие высокой гликемии натощак способствовало увеличению риска смертности от ССЗ. Однако НТГ (нарушение толерантности глюкозы) имеет большее значение в развитии клинических осложнений [8].

В литературе опубликованы результаты ряда клинических исследований с применением препаратов с различными механизмами действия по первичной профилактике сахарного диабета. В литературе имеются три проспективных исследования (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 и DPS), в которых изучалась эффективность метформина в группах больных с абдоминальным ожирением, гипертонией, гипертриглицеридемией и у пациентов с НТГ [7]. The Diabetes Prevention Program (DPP) пожалуй является одним из масштабных клинических исследований посвященных первичной профилактике сахарного диабета [9]. Исследование было проведено в 27 центрах США, спланировано продолжительностью от 3 до 6 лет, однако завершилось досрочно в августе 2001, поскольку были достигнуты основные цели. В исследовании DPP применялся оригинальный препарат метформина Глюкофаж®. В нем пациенты с НТГ были рандомизированы в три группы:

- 1) плацебо + стандартные рекомендации по изменению образа жизни (пациенты получали письменные рекомендации по соблюдению диеты, увеличению физической активности и прекращению курения);
- 2) метформин (Глюкофаж®) 850 мг 2 раза в сутки + стандартные рекомендации, касающиеся образа жизни;
- 3) интенсивное изменение образа жизни (снижение массы тела по крайней мере на 7%, соблюдение низкокалорийной и гипополипидемической диеты, умеренные физические нагрузки 150 мин/нед, с ежемесячным медицинским контролем).

Сравнительное исследование между группами плацебо и метформина носило двойной, слепой характер [9]. В целом риск развития СД 2 типа снизился на 58% у лиц, изменивших образ жизни, и на 31% – у лиц, получавших метформин в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 3 лет. При анализе подгрупп, входивших в исследование, оказалось, что наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД 2 типа у лиц в возрасте до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²). В этих группах риск развития СД 2 типа снижался на 44–53% даже без изменения привычного образа жизни.

Метформин и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

В 1998 году опубликованы результаты Британского проспективного исследования по сахарному диабету (UKPDS), в котором были показаны блестящие эффекты на сердечно-сосудистые конечные точки у лиц, страдающих СД. Это исследование демонстрировало преимущество метформина по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в снижении макрососудистых осложнений и сопоставимый эффект в контроле уровня гликемии [6].

В проспективном исследовании оценивалась эффективность различных методов лечения, включая изменение образа жизни, метформин, препараты сульфонилмочевины и инсулин-терапию у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом. Результаты исследования свидетельствуют, что интенсивное лечение с применением трех групп препаратов оказалось эффективнее по сравнению с обычной (conventional) терапией. В плане контроля уровня гликемии достоверные различия между препаратами не выявлены.

В качестве исследуемого препарата метформина в UKPDS применялся оригинальный препарат метформина Глюкофаж®.

Метформин (Глюкофаж®) оказался более эффективным по



Таблица 1. UKPDS: профилактика сердечно-сосудистых осложнений путем нормализации уровня глюкозы у больных с впервые выявленным СД 2 типа (n = 5100)

Конечные точки	Метформин (2550 мг/сут)		Препараты сульфаниламидов / инсулин	
	Динамика риска %	Достоверность различия	Динамика риска %	Достоверность различия
Смерть, связанная с СД	↓42%	0,017	↓20%	0,19
Смертность от любой причины	↓36%	0,011	↓8%	0,49
Риск развития любых осложнений	↓32%	0,0023	↓7%	0,46
Риск инфаркта миокарда	↓39%	0,01	↓21%	0,11
Инсульт	↓41%	0,13	↓14%	0,60

сравнению с изменением образа жизни. Гипогликемический эффект метформина сопоставим с сульфаниламидом и инсулинотерапией. Улучшение гликемического контроля не сопровождалось увеличением уровня инсулина в плазме, при этом отмечалось улучшение инсулиночувствительности [6].

Препарат применялся у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом и избыточной массой тела и ожирением (n = 1704 пациентов с превышением 120% нормальной массы тела). Среднетерапевтическая доза метформина составила 2550 мг/сут. В результате лечения метформин способствовал снижению общей смертности на 36%, смертности, обусловленной диабетом, – на 42%, всех осложнений диабета – на 32%, инфаркта миокарда – на 39% (см. табл.).

В группе пациентов, принимающих метформин в трех дозах < 1000 мг, 1000–1699 мг, 1700 мг, кардиопротективные эффекты были сопоставимыми. Также было показано превосходство метформина по сравнению с сульфаниламидом или инсулинотерапией по снижению микро- и макрососудистых осложнений (-32% vs 7%, p = 0,0034), инсульта (-41% vs +14%, p = 0,032), и все случаи смертности (-36% vs -8%, p = 0,021). По снижению сердечно-сосудистых осложнений эффективность метформина является сопоставимой с антигипертензивными и липидснижающими препаратами. Учитывая эти обстоятельства, European prescribing information (SPC) включил метформин в число препаратов, имеющих статус сердечно-сосудистой защиты [10].

Возможно ли применение метформина у детей и подростков?

Метформин улучшает гликемию у подростков, страдающих СД 2 типа. В рандомизированном, двойном-слепом исследовании у подростков, страдающих СД 2 типа, метформин по сравнению с плацебо достоверно снижает уровни глюкозы натощак и гликированного глобулина (p < 0,001 для каждого показателя). В этом исследовании также оценивалась динамика липидного профиля. Метформин снизил уровень общего ХС (общего холестерина) и ХС ЛНП (холестерин липидов низкой плотности) [11].

В Европе метформин 500 мг назначается в виде монотерапии или в комбинации с инсулином у подростков в возрасте 10 лет и старше. Стартовая доза метформина составляет одну таблетку во время или сразу после приема пищи. Через 10–15 дней при необходимости доза препарата увеличивается. Медленная титрация дозы препарата позволяет минимизировать побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.

Действующие рекомендации по лечению СД 2 типа поддерживают использование фармакотерапии у детей и подростков, страдающих СД 2 типа. Комитет Консенсуса при Американской Диабетической Ассоциации решил, что пациенты без острой симптоматики гипергликемии «могут лечиться диетотерапией и физической нагрузкой, но в большинстве случаев нуждаются в применении лекарственной терапии». В США метформин назначается в виде монотерапии у подростков с СД 2 типа и в составе комбинированной терапии у подростков старшего возраста (17 лет и старше) [12]. Таким

образом, метформин является единственным пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет. В России, Европе и США один из препаратов этой группы – Глюкофаж – разрешен к использованию в педиатрической практике, начиная с 10-летнего возраста.

Заключение

Метформин является эффективным антидиабетическим препаратом и при необходимости может успешно применяться с другими антидиабетическими препаратами: сульфаниламидом, меглитинидами, глитазонами, ингибиторами альфа-глюкозидазы. Благоприятно влияя на классические факторы риска, а также через инсулин-зависимые и независимые механизмы метформин достоверно снижает сердечно-сосудистые события и смертность.

Метформин хорошо переносится и является безопасным. Риск развития молочнокислого ацидоза не выше по сравнению с другими антидиабетическими препаратами.

По рекомендациям международной Федерации Диабета и Американской Диабетической Ассоциации, метформин является препаратом первого выбора у пациентов СД 2 типа. В исследовании Diabetes Prevention Program метформин снизил риск развития сахарного диабета у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Согласно данным Британского проспективного исследования по сахарному диабету, среди всех антидиабетических препаратов метформин отличается уникальностью по снижению заболеваемости и смертности. В обоих клинических исследованиях был использован оригинальный препарат метформина – Глюкофаж®. ☺