

А.В. ЗИЛОВ
ММА им. И.М. Сеченова

Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии СД типа 2 занимает ведущие позиции, заболеваемость именно СД типа 2 катастрофически растет во всех без исключения странах мира, каждые 15-20 лет удваивая общее число больных диабетом.

Следует отметить, что СД типа 2 (прежде всего инсулинорезистентность) является составной частью так называемого метаболического синдрома, представляющего собой висцеральное ожирение, дислипидемию (повышение ТГ, хс-ЛПНП, снижение хс-ЛПВП), артериальную гипертензию. Метаболический синдром и СД типа 2, как одно из его проявлений, являются ведущими причинами смертности в развитых странах Европы и Северной Америки.

Одной из особенностей СД типа 2 является длительное малосимптомное течение. На ранних ста-

диях заболевания хроническое повышение уровня глюкозы способствуют постепенному развитию нарушений секреции инсулина, а в дальнейшем приводит к истощению и уменьшению массы бета-клеток поджелудочной железы. Гипергликемия является также мощным фактором прогрессирования атеросклероза и поражения нервной системы. Отсутствие клинических симптомов умеренного (до 7-10 ммоль/л и выше) повышения гликемии приводит к низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения, создает иллюзию благополучия. Все это приводит к тому, что на момент выявления СД типа 2 (обычно случайно) у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), нарушения функции почек (микромалок протеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга является ведущей причиной смерти и высокой инвалидизации больных с СД типа 2.

Сегодня лечение СД типа 2 состоит в ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения угрозы развития гиперосмолярного синдрома и направлены на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т.п. Завершившиеся в настоящее время эпидемиологические и интервенционные мероприятия по развитию осложнений СД выявили пути профилактики/снижения развития осложнений СД (таблица 1). Проведено несколько клинических исследований, доказавших значимость нормализации гликемии в отношении прогноза нарушений микроциркуляции при СД типа 2. Несколько иначе дело обстоит в отношении поражения сосудов мышечно-эластического типа. Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидные нарушения, АГ) также являются мощными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии.

В ставшем классическим исследовании по лечению СД типа 2 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) значительно влияло на снижение общей смертности или смертности

Гипергликемия и лежащая в основе развития СД типа 2 инсулинорезистентность являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Все это приводит к снижению продолжительности жизни и периода трудоспособности у лиц с сахарным диабетом. Большинство больных с СД типа 2 погибают от сердечно-сосудистой патологии.

от СД (7% и 20% соответственно), частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) (21%). Значительно более выраженным положительным прогностическим эффектом обладал метформин, снижая общую смертность, смертность от СД или ИМ на 36, 42 и 39% соответственно (1, 2). Интересным представляется тот факт, что показатели гликемии на приеме метформина, ПСМ и инсулине были сходные.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА

Такое влияние метформина на развитие осложнений СД и смертности можно объяснить его патогенетическим действием и, прежде всего, снижением лежащей в основе развития СД инсулинорезистентности – причины нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ и сосудистых осложнений заболевания. В отношении данного препарата имеются неоспоримые лабораторные и клинические результаты по доказанному кардиопротективному и васкулопротективному действию. Так, проводимые еще с 60-х гг. XX в. работы, направленные на изучение эффектов метформина в отношении экспериментального атеросклероза выявили, что введение метформина лабораторным животным предотвращало поражение сосудов, типичное для развивающегося СД. Также отмечено снижение риска развития и прогрессирования микроангиопатий при добавлении препарата мышам с инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к углеводам.

Исследования по модулированию острой ишемии у животных без и с нарушениями углеводного обмена выявили также антиишемические эффекты метформина (3, 4). В дополнение к вышеуказанным эффектам показано, что метформин у лабораторных животных усиливает расслабление сосудов, потенцируя эффекты веществ действующих через NO. Выявлено, что влияя на инсулинорезистентность и снижая

Таблица 1. Влияние на факторы риска сосудистых заболеваний при СД типа 2

Фактор	Снижение относительного риска, %	Частота проявлений через 2 года, %
Нет влияния	Нет эффекта	11,0
Холестерин (снижение на 0,6 моль/л)	25	8,3
АД (снижение на 5/2 мм рт. ст.)	27	6,0
HbA1c (снижение на 0,9%)	13	5,2
Аспирин	9	4,7



Рисунок 1. Прямые и непрямые эффекты метформина

уровни атерогенных липидов, метформин ослабляет включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток. Назначение метформина улучшает фибринолизис за счет уменьшения объема висцерального жира, инсулинорезистентности, снижая активность и выработку ИАП-1. Также отмечается, что метформин тормозит активность фактора свертывания XIII, ослабляя формирование тромбов (6, 9).

В исследованиях Wiernsperger (7) выявлена способность метформина улучшать состояние микро-

циркуляторного русла, нормализовывать адгезивные процессы, проницаемость сосудистой стенки (рисунок 1) (10, 11, 12, 13).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА

Как отмечалось выше, гипергликемия и лежащая в основе развития СД типа 2 инсулинорезистентность являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Все это

Таблица 2. Снижение сосудистой патологии основными лекарственными препаратами

Препараты	Влияющие на липиды				Гипотензивные				Сахароснижающие	
	Симвастатин (4S)	Правастатин (CARE)	Гемфиброзил (VA-HIT)	Фенофибрат (Diabetes atherosclerosis intervention study)	Фелодипин (HOT)	Эналаприл (Heart outcome prevention study)	Лозартан (LIFE)	β-блокаторы (BIP)	Метформин (UKPDS)	ПСМ/инсулин (UKPDS)
Снижение риска, %	42	27	24	23	51	25	24	42	39	16

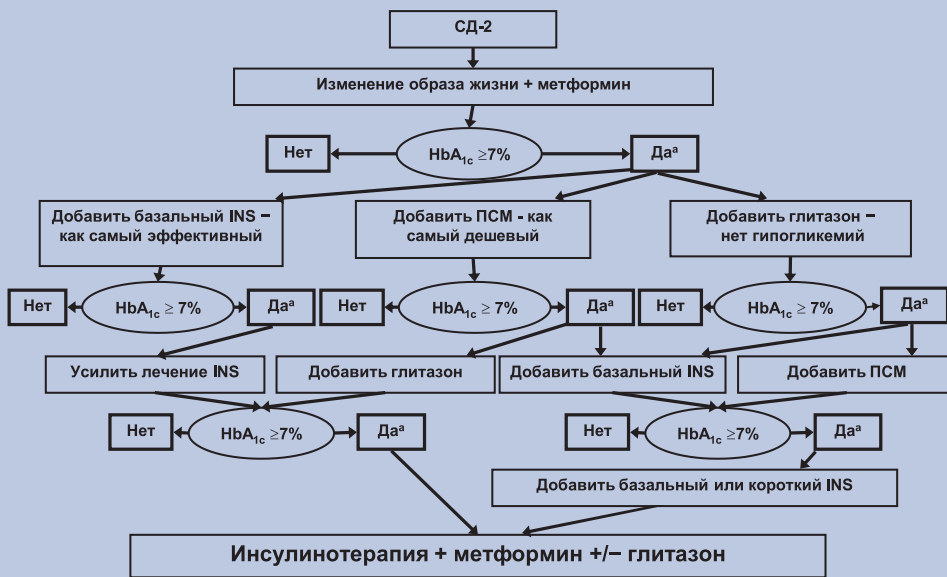


Рисунок 2. Алгоритм ведения СД типа 2 (консенсус ADA/EASD, 2006)*

Примечание: а – проверка HbA_{1c} каждые 3 месяца до HbA_{1c} < 7%, затем каждые 6 месяцев.

* Адаптировано из Nathan D. et al. Diabetologia. 2006; 49: 1711-21.

приводит к снижению продолжительности жизни и периода трудоспособности у лиц с сахарным диабетом. Большинство больных с СД типа 2 погибают от сердечно-сосудистой патологии.

На протяжении многих десятилетий лечение СД фокусировалось на нормализации гликемии. Достижение эффективного гликемического контроля, снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), показате-

телей гликемии натощак или после еды безусловно является важным в профилактике или развитии осложнений СД. Вместе с тем, накоплено достаточно данных, показывающих необходимость агрессивного влияния на артериальную гипертензию, липиды крови при СД или начальных нарушениях углеводного обмена. Это связано с тем, что СД типа 2, являясь компонентом метаболического синдрома, требует не

только нормализации гликемии, но и устранения факторов, влияющих на формирование или прогресс атеросклероза.

В исследовании UKPDS метформин существенно лучше влиял на снижение смертности или частоту сосудистых осложнений в сравнении с инсулином или производными сульфонилмочевины (ПСМ) при сходных значениях HbA_{1c}. Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока и т.п. (см. рисунок 1). Эффективность метформина в снижении смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризонных мероприятий сходна или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ИБС, МС и СД в различных сочетаниях (таблица 2). Все эти данные позволили рекомендовать метформин в качестве первой линии как в лечении гипергликемии, так и в улучшении прогноза у больных СД в отношении сосудистых осложнений.

В настоящее время в основных клинических рекомендациях (IDF, 2005, рекомендациях Национального института здоровья Великобритании (NICE), консенсус лечения СД типа 2 ADA/EASD, 2006 и 2008 гг. и т.п.) метформин является первой ступенью в фармакотерапии СД типа 2 у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Так, в дополненных и переработанных клинических рекомендациях IDF 2005 г. во всех без исключения разделах (высокопрофессиональная, стандартная и минимальная медицинская помощь при СД типа 2), в частности в Рекомендациях 2, 3, 4 раздела «Таблетированные препараты», указывается,

Сегодня лечение СД типа 2 состоит в ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения угрозы развития гиперосмолярного синдрома и направлены на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т.п.





ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865

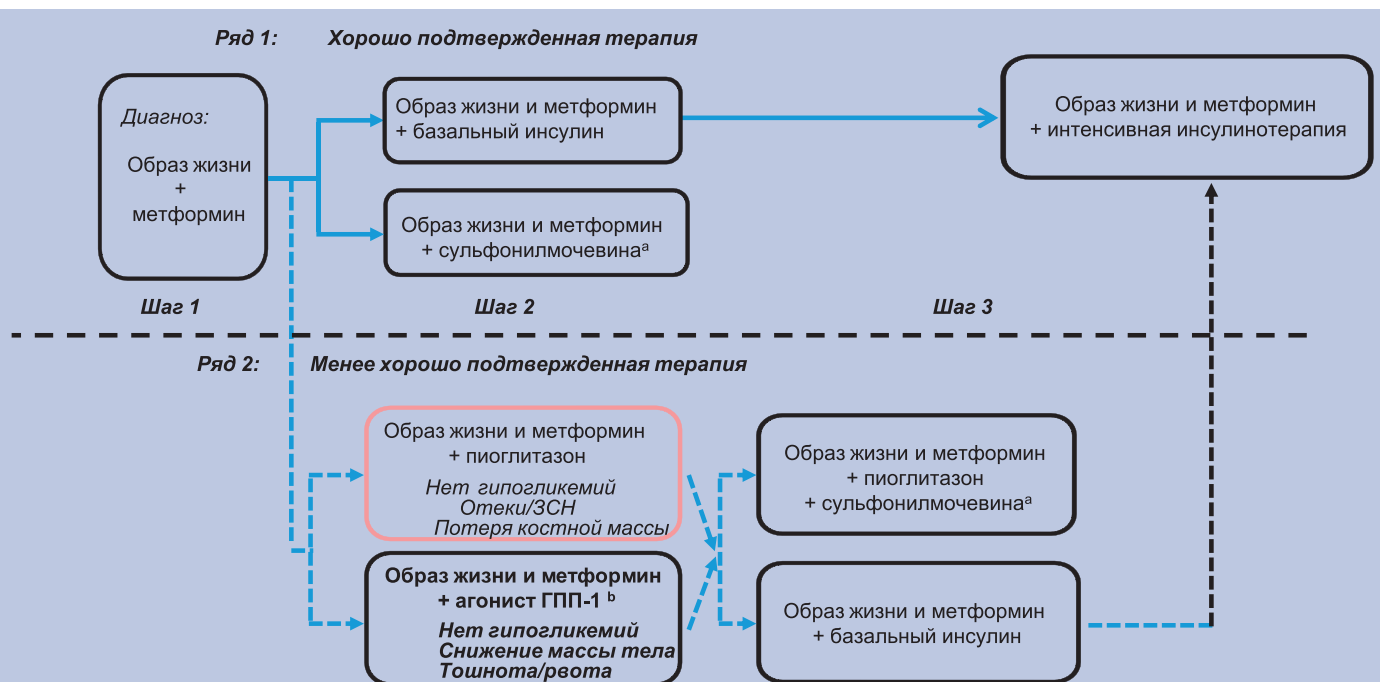
NYCOMED

www.glicofage.ru
www.nycomed.ru



С момента постановки диагноза и на всех этапах терапии





^a Производный сульфонилмочевины (другие, чем глибурид и хлорпропамид).

^b Недостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности.

Рисунок 3. Алгоритм лечения СД типа 2. Консенсус ADA-EASD, 2008

Усилить вмешательство в образ жизни на каждом визите и контролировать HbA1C каждые 3 мес., до достижения уровня HbA1c < 7% и затем – каждые 6 мес. Терапия меняется, если HbA1C ≥ 7%.

Nathan et al., Diabetes Care 2008; 31: 1-11.

что «фармакотерапия СД типа 2 должна начинаться с метформина, титрование дозы (обычно увеличение на 500-850 мг) для уменьшения желудочно-кишечных расстройств проводится еженедельно, основным параметром контроля безопасности является СКФ (с осторожностью при КК < 60 мл/мин / 1,72 м²)». При неэффективности монотерапии метформином наиболее приемлемыми комбинациями считаются «метформин с ПСМ

или метформин с глитазонами». Сходные рекомендации по целесообразности использования метформина даются и в разделах по инсулинотерапии, вне зависимости от видов назначаемых препаратов инсулина.

В июле 2006 г. экспертами Американской диабетической ассоциации (АДА) и Европейской Ассоциации изучения диабета (EASD) принят консенсус по фармакотерапии СД типа 2 (рисунок 2). Данные

рекомендации базируются на результатах многочисленных клинических исследований при СД типа 2 и ставят задачу по достижению и поддержанию гликемии, близкой к физиологическим значениям. Выбор каждого класса лекарственных препаратов базируется как на их сахароснижающей активности, так и потенциальном влиянии на осложнения сахарного диабета. Этот алгоритм предусматривает постепенное усиление фармакотерапии для поддержания удовлетворительных параметров гликемии (HbA1c, 7,0%).

Первая ступень (инициация терапии) – изменение образа жизни и диеты с нормализацией массы тела. Для эффективного поддержания нормогликемии и с учетом положительного влияния на снижение массы тела метформин является первой линией фармакотерапии СД типа 2. Особенностью

Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока и т.п. Эффективность метформина в снижении смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризионных мероприятий сходна или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ИБС, МС и СД в различных сочетаниях.

метформина является его низкая стоимость, отсутствие риска гипогликемий.

Вторая ступень (дополнительная терапия) – при неэффективности терапии метформином к лечению целесообразно добавить «базальный» инсулин (недорог, улучшает параметры липидного спектра, но требует самоконтроля и вызывает гипогликемии), ПСМ (дешевы, но способствуют прибавке веса и вызывают гипогликемии) или глитазоны (дороги, но нет риска гипогликемий). При недостижении целевых параметров гликемии целесообразно усиление фармакотерапии (см. рисунок 2) для поддержания нормальных параметров углеводного обмена.

С октября 2008 года консенсус несколько изменен (рисунок 3). Данная модификация связана как с вхождением в клиническую практику новых классов препаратов (и-ДПП-IV, аналоги ГПП-1), так и окончанием нескольких крупномасштабных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT и др.), повлиявших на концепцию терапии.

Основной задачей лечения СД типа 2 является нормализация гликемии до «нормального» или «субнормального» уровня, а также более жесткий контроль за артериальным давлением, липидами, массой тела, прокоагулологическим статусом, снижение инсулинорезистентности. Поскольку в отличие от СД типа 1, где улучшение гликемии приводит к прямому снижению риска развития и прогрессирования всех осложнений диабета, при

СД типа 2 нормализация глюкозы уменьшает риск микроангиопатии. Вышеуказанные клинические исследования, направленные на достижение оптимальных значений гликемии при СД типа 2, не показали принципиального влияния на макрососудистые осложнения заболевания, в некоторых из них «агрессивная» сахароснижающая терапия даже увеличивала общую смертность. В этой связи основными рекомендованными препаратами для лечения СД типа 2 являются либо высокоактивные и недорогие вещества (инсулин, ПСМ), либо препараты, позитивно влияющие на вес (аналоги ГПП-1), безопасно снижающие инсулинорезистентность (пиоглитазон). Важно отметить, что в независимости от наличия или отсутствия любого другого препарата на всех этапах лечения СД типа 2 присутствует метформин.

В рекомендациях особенно подчеркнуты следующие особенности препарата:

- хорошее снижение гликемии (–1,5% HbA1c);
- хорошая переносимость;
- отсутствие гипогликемий при монотерапии;
- несмотря на влияние на всасывание витамина В₁₂, длительная терапия метформином практически не приводит к анемиям;
- нейтральность в отношении прибавки веса или «мягкое» его снижение;
- великолепные данные UKPDS в отношении снижения сердечно-сосудистых нарушений при СД типа 2;

- высокую безопасность в риске развития лактатацидоза (менее 1 случая на 100 000 пациентов);
- безопасность при начальных нарушениях функции почек (СКФ > 30 мл/мин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из особенностей фармакодинамики, влияния на снижение гликемии (в среднем на 1,5% HbA1c), отсутствие риска гипогликемий при монотерапии, дополнительных эффектов по снижению сосудистых катастроф и смертности у лиц с СД типа 2, метформин рекомендован к применению как препарат первой линии во всем мире. Стартовая доза препарата должна начинаться с 500-850 мг во время или после еды (лучше в вечернее время) с постепенной титрацией на 500-850 мг еженедельно. Средняя терапевтическая доза может составлять 2000-2500 мг, увеличение дозы более 3000 мг/сутки нецелесообразно. Первой «контрольной» точкой эффективности терапии является нормализация гликемии натощак, позволяющая уменьшить подъемы постпрандиальной гликемии. Вместе с тем, метформин может оказывать хорошее влияние в течение всех суток, т.к. помимо снижения продукции глюкозы печенью в ночное время, препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину в течение всех суток.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами, а риск развития лактатацидоза составляет менее 1 случая на 100 000 больных.



Литература

1. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // Lancet. 1998; 352, 837-53.
2. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352, 854-65.
3. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis // Am J Med Sci. 2002; 323, 3-10.
4. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Reiner G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // Diabetes Metab. 2003; 29, 6571-6576.
5. Hansson G.K. Inflammation and immune response to atherosclerosis // Curr Atheroscler Rep. 1999; 1, 150-5.
6. Beekhuizen H., van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium // J Leukoc Biol. 1993; 54, 363-78.
7. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // Diabetes Metab. 2003; 29, 6577-6587.
8. Esposito K. et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes // Diabetes care. 2003; 26, 1647-8.
9. Valensi P. et al. The effects of metformin on the capillary permeability to albumin in women patients with cyclic aedema // Angiology. 1995, 46, 401-8.
10. Kiesewetter H. et al. Rheological effect of metformin on the blood of patients with dietetically controlled T2 DM // Clin Hemorheol, 1987, 7, 781-91.
11. Jansson PAE et al. The effect of metformin on adipose tissue metabolism and peripheral blood flow in subjects with NIDDM. Diabetes care. 1996; 19, 160-4.
12. Kelly J.J. et al. Metabolic and haemodynamic effects of short term metformin administration in normotensive men // Asm J Hypertension. 1995; 8, G15.
13. Sirtory et al. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidaemic patients with arterial disease // J Cardiovascular Pharmacol, 1984, 6, 914-923.
14. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. 2008; 31: 1-11.