



Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Метформин пролонгированного действия как препарат первого выбора в лечении сахарного диабета 2 типа

И.В. Мисникова

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Именно поэтому лечение должно быть направлено на снижение риска поздних сосудистых осложнений. За последние годы опубликован ряд статей, в которых проанализирован риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема различных сахароснижающих препаратов. Он оказался выше у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, нежели у пациентов, получавших метформин. Метформин обладает не только минимальным риском развития гипогликемии, но кардиопротективными свойствами. Кроме того, доказано положительное влияние метформина на функцию печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Препарат метформина пролонгированного действия – Глюкофаж Лонг позволяет уменьшить кратность приема, повысить приверженность лечению, а также снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые риски, метформин

Статистика показывает, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа, чем у лиц без диабета [1]. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти указанных больных. Именно поэтому предотвраще-

ние микро- и макрососудистых осложнений является одной из целей лечения СД 2 типа. Приоритет сердечно-сосудистой протекции подчеркивается и в последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2015) [2]: контроль гликемии остается ос-

новной задачей лечения, однако она должна решаться в комплексе с программой по снижению сердечно-сосудистых рисков, включающей отказ от курения и переход к здоровому образу жизни, контроль гликемии, оптимизацию липидного профиля – как правило с использованием статинов, в ряде случаев антитромбоцитарную терапию. Таким образом, лечение СД 2 типа должно быть направлено на снижение риска поздних сосудистых осложнений, что позволит уменьшить риск инвалидизации и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Еще в 1998 г. исследование UKPDS продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии метформином по сравнению с диетотерапией, терапией препаратами сульфонилмочевины и инсулином [3]. Позднее E. Selvin и соавт., проведя метаанализ 40 исследований, подтвердили, что прием метформина снижает риск сердечно-сосудистой смерти (ССС) по сравнению с приемом других сахароснижающих препаратов [4]. Согласно данным регистра REACH, терапия метформином у больных СД 2 типа с атеротромбозом была ассо-



цирована со снижением риска смерти на 24% [5]. Преимущества метформина в отношении сокращения смертности были отмечены и у больных старше 65 лет, пациентов с сердечной недостаточностью, клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² и др. Неудивительно, что большинство международных и национальных алгоритмов лечения СД 2 типа рекомендуют метформин в качестве сахароснижающего препарата первой линии [6, 7].

За последние годы опубликован ряд статей, в которых проанализирован риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема различных сахароснижающих препаратов. Оказалось, что указанный риск выше у пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины.

Так, согласно результатам исследования, проведенного в Шотландии (n = 5730), риск общей смерти (ОС) и ССС за восемь лет наблюдения был на 43% выше у больных СД 2 типа, получавших препараты сульфонилмочевины, по сравнению с получавшими метформин (относительный риск (ОР) ОС -1,43 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,17) и ОР ССС -1,70 (95% ДИ 1,18–2,45)) [8].

Анализ данных Государственного регистра больных сахарным диабетом на территории Московской области также показал, что у пациентов, которые после постановки диагноза СД 2 типа принимали препараты сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, которые принимали метформин, через пять лет риск ОС и ССС был выше в 2 раза (p < 0,01), развития инфаркта миокарда (ИМ) – в 4,6 раза (p < 0,01), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 3 раза (p < 0,01), смерти от ОНМК – в 5 раз (p < 0,05) [9]. Такие показатели могут быть связаны с повышенным риском гипогликемических реакций на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины. У метформина указанный риск минимален.

Хроническая гипергликемия усиливает окислительный стресс, что приводит к повреждению эндотелия сосудов. Эндотелиальная дисфункция считается ранним проявлением патологии сосудов у больных СД и фактором, инициирующим развитие атеросклероза. Таким образом, улучшение функции эндотелия сосудов способствует профилактике поздних осложнений СД.

Метформин улучшает функцию эндотелия сосудов, возможно, через активацию аденозин-5-монофосфат активированной протеинкиназы [10], угнетение факторов воспаления [11], снижение окислительного стресса [12]. Скорее всего, благодаря этому и достигается дополнительный кардиопротективный эффект.

Исследование S. Wu и соавт. продемонстрировало, что метформин в большей степени улучшает эндотелиальную функцию у больных СД 2 типа, чем пиоглитазон, при сравнимом эффекте по снижению гликемии и инсулинорезистентности [13]. Так, после 12 месяцев лечения дилатация плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией и введения нитроглицерина была больше в группе метформина. Кроме того, на фоне приема метформина в большей степени повысился уровень оксида азота. Метформин действует на два патогенетических звена нарушения углеводного обмена. Во-первых, снижает продукцию глюкозы печенью, которая ассоциирована с гипергликемией натощак [14]. Этот эффект связан с подавлением глюконеогенеза [15]. Во-вторых, препарат влияет на периферическую инсулинорезистентность, преимущественно скелетных мышц.

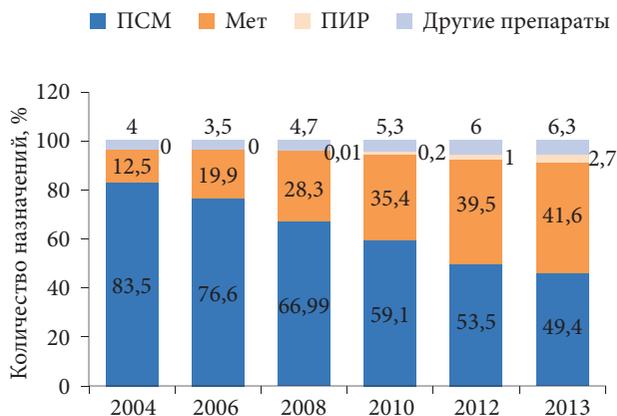
Кроме того, метформин обладает нейтральным действием в отношении массы тела, а в ряде случаев даже снижает ее.

Недавно были получены данные о том, что метформин может подавлять процессы, инициирующие канцерогенез. Молекулярные мишени для метформина в раковых клетках (mammalian target

of rapamycin – mTOR, HER2) аналогичны тем, что используются для направленной терапии рака. Высокий профиль безопасности метформина потенциально может стать дополнительным преимуществом при выборе средств профилактики некоторых видов рака и его рецидивов. При этом рассматривается как прямое (неинсулинозависимое) противораковое действие метформина, так и не прямое (инсулинозависимое) [16].

Метаанализ 28 исследований показал, что прием метформина ассоциирован с более низким риском смерти от всех причин у онкологических больных с СД 2 типа, особенно при раке груди (ОР 0,70 (95% ДИ 0,55–0,88), p = 0,003), колоректальном раке (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59–0,84), p < 0,001), раке яичников (ОР 0,44 (95% ДИ 0,30–0,64), p < 0,001) и эндометрия (ОР 0,49 (95% ДИ 0,32–0,73), p = 0,001) [17]. Ряд экспериментальных моделей свидетельствует о том, что выраженного противоопухолевого эффекта можно достичь при использовании очень высоких (выше клинических) доз метформина. С целью получения высоких внутриопухолевых концентраций препарата могут быть использованы новые способы доставки действующего вещества, например нанокapsулы или микрочастицы [18]. Метформин также оказывает положительное воздействие на функцию печени. Известно, что инсулинорезистентность играет ведущую роль в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, и больные СД 2 типа часто страдают этим заболеванием. Прием метформина приводит к снижению уровня печеночных ферментов и улучшению показателей метаболизма [19].

Установлена связь между инсулинорезистентностью и развитием деменции. Метформин продемонстрировал эффективность и в отношении уменьшения риска развития когнитивных нарушений. Так, в Сингапуре оценивали риск развития когнитивных



Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, Мет – метформин, ПИР – препараты инкретинового ряда.

Рисунок. Назначение препаратов неинсулинового ряда у больных СД 2 типа с 2004 по 2013 г.

нарушений у 365 лиц в возрасте от 55 лет и старше. Период наблюдения – более четырех лет. Группы были стандартизированы по ряду факторов, способных повлиять на когнитивную функцию (возрасту, длительности диабета, уровню глюкозы в крови натощак, сосудистым факторам риска). У пациентов, принимавших метформин, риск развития когнитивных нарушений был на 51% ниже по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат (ОР 0,49 (95% ДИ 0,25–0,95)) [20]. Сегодня метформин является одним из часто назначаемых сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 типа в мире. Число принимающих метформин растет и в России. Так, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом на территории Московской области, за последние десять лет доля назначений метформина увеличилась с 12,5 до 41,6%, тогда как доля препаратов сульфонилмочевины сократилась

с 83,5 до 49,4% (рисунок) [21]. Данная тенденция отчетливо прослеживается среди больных с впервые выявленным заболеванием: число назначений метформина за этот период увеличилось на 40,7% (с 17,6% в 2004-м до 58,3% в 2013-м).

Недостатками традиционной формы метформина являются достаточно высокий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (20–30%) и необходимость приема несколько раз в день. Последнее снижает приверженность пациентов терапии.

Если учитывать наличие сопутствующих заболеваний и осложнений у пациентов с СД 2 типа и, как следствие, необходимость принимать сразу несколько препаратов, снижение кратности приема лекарственного средства может повысить приверженность лечению. В исследовании J. Wu изучалась взаимосвязь комплаентности пациентов и частоты смертей. У больных, получавших пять и более препаратов по поводу хронических заболеваний, смертность при комплаентности более 66% была ниже на 61% по сравнению с пациентами, у которых комплаентность составляла 34–66%, и в 2,8 раза по сравнению с пациентами с комплаентностью 0–33% [22].

Глюкофаж Лонг – препарат метформина пролонгированного действия. В данной лекарственной форме используется система постепенной диффузии метформина через гелевый барьер GelShield. Таблетка Глюкофажа Лонг в желудке подвергается гидратации и набухает, после чего действующее вещество начинает медленно высвобождаться. Время достижения максимальной концентрации Глюкофажа Лонг в плазме состав-

ляет 7 часов, традиционного метформина – 2,5 часа.

Глюкофаж Лонг принимается один раз в день (вечером). Риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне его приема гораздо ниже по сравнению с использованием традиционной формы метформина. В исследовании L. Blonde и соавт. было показано, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа за год терапии Глюкофажем Лонг уменьшилась частота любых нежелательных явлений со стороны ЖКТ на 50%, а диареи на 75% (по сравнению с терапией традиционными формами метформина) [23]. При этом переход на терапию Глюкофажем Лонг повышает приверженность лечению. В ретроспективном наблюдательном исследовании таковая при приеме метформина замедленного высвобождения составила 81% (против 61% при приеме метформина обычного высвобождения). Кроме того, отмечена тенденция к достижению более низкого уровня гликированного гемоглобина в группе Глюкофажа Лонг (8,4 и 9,1% соответственно, $p = 0,74$).

Таким образом, современная концепция лечения СД 2 типа предполагает обязательный учет сердечно-сосудистых рисков и подбор терапии, направленной на снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Этим требованиям отвечает Глюкофаж Лонг. Кроме того, прием метформина пролонгированного действия позволяет снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ, сократить частоту приема препарата до одного раза в день и, как следствие, повысить приверженность лечению. ☺

Литература

1. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the US. Washington, 2011.
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association

for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
4. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.



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 мг/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@takea.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.



5. Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 21. P. 1892–1899.
6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
7. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 // Endocr. Pract. 2013. Vol. 19. № 2. P. 327–336.
8. Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A.D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // Diabetologia. 2006. Vol. 49. № 5. P. 930–936.
9. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 72–79.
10. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26. № 3. P. 611–617.
11. Davis B.J., Xie Z., Viollet B., Zou M.H. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // Diabetes. 2006. Vol. 55. № 2. P. 496–505.
12. Detaille D., Guigas B., Chauvin C. et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 7. P. 2179–2187.
13. Wu S., Li X., Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 7. № 5. P. 1349–1353.
14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
15. Hundal R.S., Krssak M., Dufour S. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2063–2069.
16. Del Barco S., Vazquez-Martin A., Cufi S. et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer // Oncotarget. 2011. Vol. 2. № 12. P. 896–917.
17. Zhang Z.J., Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 8. P. 707–710.
18. Aldea M., Craciun L., Tomuleasa C. et al. Repositioning metformin in cancer: genetics, drug targets, and new ways of delivery // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. № 6. P. 5101–5110.
19. Rouabhia 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.
20. Ng T.P., Feng L., Yap K.B. et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 41. № 1. P. 61–68.
21. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Древаль А.В. Структура сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в Московской области (2004–2013 гг.) // Альманах клинической медицины. 2015. № 1.
22. Wu J.Y., Leung W.Y., Chang S. et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial // BMJ. 2006. Vol. 333. № 7567. P. 522.
23. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

Extended Release Metformin as a First-Choice Drug in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Misnikova

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Inna Vladimirovna Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

Cardiovascular diseases represent a lead cause of death among patients with type 2 diabetes mellitus. It explains the reason why treatment should be directed to lowering risk of late vascular complications. Over the last years, a number of papers has been published which analyzed a risk of unfavorable cardiovascular events developed after using various glucose-lowering drugs. It turned out to be higher in patients receiving sulfonylurea medications than in metformin-treated patients. Metformin is characterized both by the minimum risk for development of glycemia as well as cardioprotective properties. Moreover, it was proved to have a positive influence on hepatic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Extended release metformin preparation known as Glucophage Long allows to reduce dosage frequency, improve compliance with treatment as well as lower a risk of developing adverse reactions associated with GI-tract.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risks, metformin