



ГОУ ВПО ТюмГМА,
кафедра
госпитальной
терапии^[1]
ГЛПУ ТО
«Эндокринологический
диспансер»,
Тюмень^[2]

Особенности действия и терапевтическая эффективность новой пролонгированной формы метформина

Д. м. н., проф. А.А. НЕЛАЕВА^[1], к. м. н. А.Г. ГЕННАДИНИК^[2],
к. м. н. Ю.В. ХАСАНОВА^[1]

Оптимизация лечения и профилактика сахарного диабета (СД) на сегодняшний день являются актуальными проблемами диабетологии. Всестороннее междисциплинарное изучение СД вызвано ростом распространенности этого заболевания (по прогнозам ВОЗ к 2025 г. число больных сахарным диабетом увеличится до 300 млн человек) и его тяжелыми инвалидизирующими осложнениями, которые создают большую угрозу для семей, государств и всего мира (резолюция Генеральной Ассамблеи ООН, 2006).

По данным эпидемиологических исследований, в России количество больных сахарным диабетом превышает 2,66 млн человек, 84% из которых – больные СД 2 типа. Согласно данным Государственного реестра сахарного диабета, с 2002 по 2007 гг. распространенность СД в России увеличилась на 16,3%. Первичная заболеваемость СД 2 типа возросла на 45%, тогда как первичная заболеваемость СД 1 типа уменьшилась на 1,4%. Смертность пациентов с СД 1 и 2 типов снизилась на 1,3%; средняя продолжительность жизни увеличилась на 1% [1].

Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в России свидетельствует о том, что лечебные подходы более успешны, чем профилактические мероприятия по предупреждению развития заболевания, связанного с серьезными экономическими потерями. Очевидно, что затраты на лечение СД, его осложнений и патогенетически общих с диабетом сопутствующих заболеваний неизмеримо больше затрат на коррекцию метаболических нарушений, связанных с абдоминальным ожирением. Как известно, эндокринная, цитохимическая активность абдоминальной жировой ткани у больных ожирением создает предпосылки для снижения рецепторной восприимчивости к инсулину и развития метаболического синдрома (МС).

Долгое время в сознании соотечественников существовал стереотип, что ожирение является проблемой США, где, как известно, этим заболеванием страдают более 34 млн человек [15, 16]. По данным Judith S. Stern и соавт.



[17], 35% женщин и 31% мужчин старше 20 лет, а также 25% детей и подростков страдают ожирением. По оценкам Anne M. Wolf и Graham A. Colditz [18], ожирение как социальная и медицинская проблема обходится американцам в 49 млрд долларов ежегодно, по другим источникам – в 70 млрд долларов [17].

В России избыточной массой тела страдают около 63% мужчин и 46% женщин в активном трудовом возрасте, а ожирением – 17 и 19% соответственно. При этом широко известно, что степень ожирения увеличивает вероятность развития всех компонентов МС, в том числе и сахарного диабета: при ожирении I степени риск заболеть СД возрастает в 2 раза, при II степени – в 5 раз и при III степени ожирения – более чем в 10 раз.

В последние десятилетия достигнуто новое понимание причин возникновения СД, механизмов поражения органов и развития осложнений. На основе современных знаний разрабатываются новые технологии, совершенствуются методы лечения. За 22 года изучения ассоциированных с сахарным диабетом патологических состояний (с 1988 г., когда Gerald Reaven впервые стал искать общую причину взаимосвязанных метаболических нарушений, так называемый «синдром X») расширились представления о патогенетических механизмах инсулинорезистентности и ее роли в генезе артериальной гипертензии, нарушениях реологических свойств крови и гемостаза. Инсулинорезистентность, вызывая нарушения углеводного обмена, способствует эндотелиальной дисфункции, иммунному воспалительному поражению и ремоделированию сосудов, что вместе с липидными нарушениями приводит к атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям, лидирующим в числе первых причин смертности.

Состояние инсулинорезистентности достоверно связано с высоким риском развития злокачественных опухолей эндоме-

трия и молочных желез, что объясняется не только избыточным образованием эстрогенов в жировой ткани, но и эстрогеннезависимой активацией пролиферативных процессов посредством стимуляции провоспалительными цитокинами циклооксигеназы-2 и простагландинов, запускающих транскрипцию генов ядерного фактора NF-κB, фактора роста эндотелия сосудов, эпидермального фактора роста, протоонкогенов [2]. В нашей стране рак эндометрия занимает второе место среди злокачественных новообразований у женщин (показатель заболеваемости раком эндометрия в настоящее время составляет 19,5 на 100 тыс. женского населения), уступая лишь раку молочной железы (40,9 на 100 тыс.).

Инсулинорезистентность является причиной урикоземических артрозов, мочекаменной болезни, жирового гепатоза, метаболического иммунодефицита – патологий, существенно ухудшающих качество жизни и увеличивающих потери трудового времени. К стратегически значимым относятся связанные с инсулинорезистентностью репродуктивные потери, вызванные эректильной дисфункцией, дисметаболическим гипогонадизмом, хроническими ановуляторными циклами, вторичным поликистозом яичников.

Согласно докладу Экономическому и социальному совету ООН Директора-исполнителя Фонда Организации Объединенных Наций в области народонаселения за 2004 г., в России продолжается демографический кризис. Рождаемость не достигает уровня, необходимого для простого воспроизводства населения. Суммарный коэффициент рождаемости составляет 1,32, тогда как для простого воспроизводства населения без прироста численности суммарный коэффициент должен быть 2,11–2,15. Перепись 2002 г. зафиксировала превышение числа пожилых людей над числом детей: 18,1% от численности на-

селения составляют дети, 20,5% – пенсионеры [3].

По данным ряда авторов, распространенность СД среди лиц старше 65 лет доходит до 20%. Другими словами, каждый пятый человек, достигший этого возраста, имеет нарушение углеводного обмена. Таким образом, 4% нетрудоспособного населения нуждаются в государственных дотациях на лечение такого тяжелого инвалидизирующего заболевания, как сахарный диабет.

Если в лечении СД применяется тактика «агрессивной» терапии, то в отношении профилактики диабета у больных с метаболическим синдромом на сегодняшний день предлагаются реко-

Показательны результаты исследования Diabetes Prevention Program (DPP, 2002), доказавшего, что применение метформина у людей с метаболическим синдромом на 31% снижает риск развития СД даже без изменения образа жизни. Рандомизированное исследование Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, 2006) также подтвердило уменьшение вероятности развития диабета 2 типа на 30% на фоне терапии метформином (без модификации образа жизни) по сравнению с плацебо.

мендации по изменению образа жизни. Сложившиеся ментальные стереотипы часто становятся серьезным препятствием к мотивации пациента на изменение режима питания и физической активности. Практика показывает, что лечебная тактика, дающая быстрые результаты с минимальными силовыми затратами, у соотечественников находит больше приверженцев.

В этой связи показательны результаты исследования Diabetes



Prevention Program (DPP, 2002), доказавшего, что применение метформина у людей с метаболическим синдромом на 31% снижает риск развития СД даже без изменения образа жизни. Рандомизированное исследование Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, 2006) также подтверди-

Согласно алгоритмам специализированной помощи больным СД, метформин является препаратом первого ряда, поскольку воздействует на механизмы, уменьшающие инсулинорезистентность, глюконеогенез, гликогенолиз, а также интестинальную абсорбцию глюкозы.

ло уменьшение вероятности развития диабета 2 типа на 30% на фоне терапии метформином (без модификации образа жизни) по сравнению с плацебо.

Это не значит, что профилактическая работа по изменению образа жизни пациентов с метаболическим синдромом не актуальна. Эффективность модификации образа жизни доказана многочисленными исследованиями – DPS, XENDOX (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), USDPP (US Diabetes Prevention Program), – однако приходится констатировать, что не все пациенты следуют рекомендациям. Следовательно, комплексный подход наиболее оправдан, поскольку исключает нулевой результат.

Согласно алгоритмам специализированной помощи больным СД, метформин является препаратом первого ряда [4], поскольку воздействует на механизмы, уменьшающие инсулинорезистентность, глюконеогенез, гликогенолиз, а также инте-

стинальную абсорбцию глюкозы. Снижая глюкозо- и липотоксичность, метформин улучшает инсулиновый ответ β -клеток на прандиальный стимул. Кроме того, метформин улучшает секреторную активность инсулярного аппарата, ингибируя деградацию ГПП-1 дипептидилпептидазой-4 и увеличивая содержание ГПП-1 после глюкозной нагрузки [5]. Уменьшая инсулинорезистентность, метформин опосредованно подавляет активность орексигенного гормона – нейропептида Y, оказывая умеренное действие на снижение массы тела. Сокращение количества висцерального жира оказывает гепатопротекторное действие, уменьшая гепатомегалию и стеатоз печени. По механизмам воздействия на все компоненты атерогенеза метформин можно назвать универсальным геронтопротектором. Он уменьшает образование конечных продуктов гликирования и перекисное окисление липидов, препятствуя развитию иммунного воспаления в интиме, блокируя хемокины и селектины, способствующие образованию пенных клеток. Гиполипидемическое действие метформина осуществляется благодаря активации АМФ-киназы в гепатоцитах, а также инактивации оксиметилглутарил-КоА-синтазы и выражается в уменьшении ЛПОНП и триглицеридов [6]. Кардиопротекторное действие метформина заключается не только в способности препятствовать эндотелиальной дисфункции, отложению липидов в сосудистой стенке и пролиферации гладкомышечных клеток, но и благоприятно влиять на реологию крови. Известно, что метформин уменьшает активность ИАП-1, индуцированную провоспалительными цитокинами, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и микроциркуляцию, увеличивает утилизацию глюкозы миоцитами и жировой тканью, тем самым оказывая антиишемическое действие.

Антиоксидантное действие

метформина через подавление индукции каспазы-3 и NF- κ B проявляется многообразно: как, например, в защите кардиоцитов от апоптоза, так и в противодействии транскрипции ростовых факторов и протоонкогенов, что обеспечивает защиту от опухолевой трансформации стероидзависимых тканей.

Уменьшая инсулинорезистентность, метформин оказывает благоприятное действие на функцию яичников, которое проявляется в снижении продукции андрогенов, нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, а также увеличивает синтез цитохрома P 450-арома и ароматазы, превращающей андрогены в эстрогены.

Благодаря многообразным терапевтическим свойствам метформин, который начал применяться еще сорок лет назад, продолжает изучаться и совершенствоваться. В настоящее время широкое распространение получил диметилбигуанид метформин, доказавший свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в плане риска развития лактацидоза.

Метформин обладает не только гипогликемическим действием, но и плейотропными эффектами на агрегацию, эндотелиальную регуляцию, жировую ткань, гепатоциты, липидный обмен, репродуктивную функцию аддитивно, выполняя сразу несколько терапевтических задач, что позволяет частично решить проблему полипрагмазии.

Назначение большого количества препаратов для терапии заболеваний, ассоциированных с нарушением углеводного обмена, ухудшает комплаентность пациента. Низкая приверженность лечению выражается в несоблюдении предписанных доз, количества и режима приема препарата, препятствуя достижению целевых результатов. Среди факторов, влияющих на комплаентность, важное место занимает характеристика самого препарата, в частности, частота нежелательных явлений и кратность применения препарата [19]. Так, по



данным ряда исследований, частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших метформин в суточной дозе 500–2500 мг, составила 20–30%, количество пациентов, прекративших прием препарата из-за возникновения нежелательных явлений, – около 5% [7, 8].

Новая форма выпуска метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж® Лонг) может улучшить переносимость за счет уменьшения колебаний концентрации метформина в плазме и более медленного достижения максимальной концентрации. Особенности фармакокинетики Глюкофажа Лонг обусловлены применением технологии диффузии лекарственного вещества через двухслойный полимерный гидрофильный матрикс. Это обеспечивает постепенное высвобождение метформина, снижая скорость его эвакуации из желудка в кишечник и пиковую концентрацию, что позволяет оптимизировать всасывание препарата и улучшить биодоступность метформина [9]. После приема метформина с немедленным высвобождением пиковая концентрация в сыворотке определяется через три часа, пиковая концентрация Глюкофажа® Лонг определяется через 7 часов, при снижении ее максимального уровня [10]. Следует отметить, что скорость поступления метформина не зависит от выраженности перистальтики или от изменения pH, что делает ее предсказуемой и воспроизводимой.

Сравнение эффективности, безопасности и переносимости метформина быстрого высвобождения с метформином пролонгированного действия (Глюкофаж Лонг) было проведено в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 85 центрах США [20]. Из 750 человек, включенных в исследование, 529 завершили исследование в соответствии с протоколом. В исследование были включены пациенты с сахарным диа-

бетом 2 типа, ранее получавшие и не получавшие сахароснижающие препараты (СПП). После 6-недельного отмывочного периода пациенты были рандомизированы в 3 группы терапии метформином пролонгированного высвобождения: 1500 мг один раз в день, 1500 мг два раза в день (500 мг утром и 1000 мг вечером), 2000 мг один раз в день; группу терапии метформином быстрого высвобождения два раза в день (500 мг утром и 1000 мг вечером); группу плацебо.

По данным анализа, во всех группах через 12 недель отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение среднего уровня HbA1c и фруктозамина. Динамика снижения HbA1c во всех группах, получавших пролонгированный метформин, статистически не отличалась от динамики снижения HbA1c в группе с обычным метформином. Частота возникновения всех нежелательных явлений, вероятно, связанных с препаратом исследования, не различалась между группами терапии: 33,1% для всех групп пролонгированного метформина и 34,5% для группы метформина быстрого высвобождения, что сопоставимо с результатами другого исследования, частота нежелательных явлений в котором составила 28% [8]. Если анализировать нежелательные явления со стороны ЖКТ, в группе терапии обычным метформином чаще возникала тошнота по сравнению с группой терапии пролонгированным метформином ($p = 0,05$). Кроме того, такие нежелательные явления, как тошнота и диарея в группе обычного метформина по сравнению с пролонгированным метформином чаще приводили к досрочному прекращению участия в исследовании ($p = 0,005$).

В двух других рандомизированных исследованиях с параллельным дизайном подтвердилась эффективность и хорошая переносимость метформина замедленного высвобождения (Глюкофаж® Лонг) [11]. В оба исследования вошли некомпен-

Новая форма выпуска метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж® Лонг) может улучшить переносимость за счет уменьшения колебаний концентрации метформина в плазме и более медленного достижения максимальной концентрации.

сированные больные СД 2 типа с длительностью заболевания от 1 до 10 лет, не принимавшие СПП за 2 месяца до скрининга. В одном (Протокол 1) 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании ($n = 240$) пациенты принимали метформин с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг, а через 12 недель после старта при уровне HbA1c 7–8% доза увеличивалась до 1500 мг в сутки. При уровне HbA1c $\geq 8\%$ пациенты выбывали из исследования. Второе исследование (Протокол 2) прово-

Особенности фармакокинетики Глюкофажа Лонг обусловлены применением технологии диффузии лекарственного вещества через двухслойный полимерный гидрофильный матрикс. Это обеспечивает постепенное высвобождение метформина, снижая скорость его эвакуации из желудка в кишечник и пиковую концентрацию, что позволяет оптимизировать всасывание препарата и улучшить биодоступность метформина.



дилось с целью выявления оптимальной терапевтической дозы и продолжалось 16 недель. В него вошли 742 пациента, рандомизированных в группы терапии метформинем пролонгированного действия в режиме однократного приема в дозе 500 мг, 1000 мг, 1500 мг, 2000 мг в сутки; группу терапии метформинем пролонгированного действия в режиме

($p \leq 0,05$). Нежелательные явления, не связанные с ЖКТ, встречались с одинаковой частотой в группах терапии метформинем пролонгированного действия и плацебо в обоих протоколах. Тошнота и рвота чаще возникали на фоне терапии метформинем, чем в группе плацебо (Протокол 1: 23,8% против 14%; Протокол 2: 26,2% против 7,7%). Дозозависимого влияния на частоту возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением не обнаружено. Вместе с тем по этой причине из исследования выбыли 1,3% пациентов из группы лечения метформинем пролонгированного действия, равно как из группы плацебо – 1,3% (Протокол 1). В Протоколе 2 из всех групп по причине возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений выбыло 1,6%, лечившихся метформинем пролонгированного действия, против 0,9% из группы плацебо.

Частота возникновения диареи или тошноты / рвоты по данным этих двух исследований была примерно на 50% ниже, чем по результатам 14-недельного плацебоконтролируемого исследования с параллельным дизайном, проведенного с целью определения оптимальной дозы метформина с быстрым высвобождением у пациентов с сахарным диабетом, некомпенсированном на диете ($n = 451$) [8]. Кроме того, доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по двум протоколам из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, была ниже на фоне терапии метформинем с пролонгированным высвобождением (1,8%) по сравнению с обычным метформинем (5,9%) [8]. Это же было продемонстрировано данными другого 29-недельного двойного слепого параллельного плацебо-контролируемого исследования с применением метформина быстрого высвобождения у 289 пациентов, некомпен-

сированных на диете (7,7%) [12].

В еще одном двойном слепом исследовании, в котором 217 пациентов были рандомизированы в группы терапии обычным метформинем или метформинем пролонгированного высвобождения в дозе 1000–1500 мг один раз в день, было показано: на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением частота возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была на 10% ниже по сравнению с той же дозой обычного метформина [13].

В ретроспективном анализе 468 медицинских карт пациентов с СД 2 типа, проводившемся в четырех центрах в США, прослеживается та же закономерность [21]. Из 468 пациентов 205 были переведены с терапии обычным метформинем на терапию пролонгированной формой. Перевод сопровождался снижением частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ с 26% до 11% ($p = 0,0006$), в частности диареи с 18 до 8% ($p = 0,0008$). У пациентов, впервые начавших принимать метформин в одной из форм, частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ составила 11,4% в группе терапии метформинем быстрого высвобождения и 11,9% в группе терапии пролонгированным метформинем.

Таким образом, благодаря хорошей переносимости, а также инновационной технологии производства препарата Глюкофаж® Лонг, позволяющей принимать препарат однократно в сутки, перевод пациентов на метформин с пролонгированным высвобождением способствует повышению приверженности терапии на 30% (с 62 до 81%) [14]. Высокая комплаентность облегчает достижение терапевтических целей в лечении сахарного диабета и наряду с немедикаментозными методами коррекции способствует решению актуальной на сегодняшний день задачи своевременного лечения метаболических нарушений. 🌐

Благодаря хорошей переносимости, а также инновационной технологии производства препарата Глюкофаж® Лонг, позволяющей принимать препарат однократно в сутки, перевод пациентов на метформин с пролонгированным высвобождением способствует повышению приверженности терапии на 30% (с 62 до 81%). Высокая комплаентность облегчает достижение терапевтических целей в лечении сахарного диабета и наряду с немедикаментозными методами коррекции способствует решению актуальной на сегодняшний день задачи своевременного лечения метаболических нарушений.

двукратного приема – по 1000 мг два раза в день; в группу плацебо. В конце исследования (Протокол 1) целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ достигли 35% принимавших Глюкофаж® Лонг против 11% в группе плацебо. В Протоколе 2 на терапии препаратом Глюкофаж® Лонг в однократном режиме на дозах 1500 и 2000 мг в сутки достигли компенсации 34% и соответственно 35% против 10% в группе плацебо. В конце исследования в обоих протоколах достоверно снизились ЛПНП по сравнению с группой плацебо