



МГМСУ,
Москва

Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА,
д. м. н., проф. Е.В. РОМАНОВА

В статье рассматриваются механизмы антигипергликемического действия метформина – единственного препарата из группы бигуанидов, рекомендованного для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Приводятся данные исследования эффективности метформина в предотвращении развития СД 2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также обсуждаются преимущества новой формы метформина пролонгированного высвобождения Багомет® 850 мг и Багомет® 1000 мг.

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией, при этом более 90% случаев заболевания приходится на СД 2 типа (СД 2). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2. Масштаб проблемы тем более значителен, что наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2 примерно у трети населения диагноз не установлен и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак [1].

Лечение любого заболевания может быть успешным лишь при четком понимании его патогенеза. В развитии СД 2 имеют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: инсулинорезистентность (ИР) различной степени выраженности и прогрессирующее нарушение функции

бета-клеток поджелудочной железы [2, 3]. Известно более 40 различных состояний, при которых формируется ИР той или иной степени; например, она развивается на фоне стрессов, инфекций, беременности, в пожилом возрасте, при ожирении, приеме алкоголя и многих других состояниях [4, 5]. Вместе с тем нарушение секреции инсулина в результате секреторного дефекта бета-клеток встречается исключительно при СД 2 [3]. При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [6].

Инсулинорезистентность как наиболее раннее нарушение намного опережает клиническую манифестацию заболевания. Основными внешними факторами, способствующими ее формированию, являются увеличение потребления высококалорийной жирной пищи, гиподинамия и избыточная масса

тела. В условиях ИР, обусловленной во многом нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне, происходит снижение утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью. ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией глюконеогенеза и гликогенолиза. Длительное время ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, направленной на поддержание нормогликемии. Именно этот период заболевания представляется наиболее важным для предотвращения прогрессирующей потери инсулиносекреторного потенциала бета-клеток. В дальнейшем функция бета-клеток ухудшается примерно со скоростью 4–5% в год с момента установления диагноза. Механизм компенсаторной гиперинсулинемии утрачивается, и секреция инсулина становится недостаточной по отношению к нарастающей гипергликемии.

Традиционный подход к лечению СД 2 типа включает диету и физические нагрузки, изменение образа жизни, обучение больных, фармакотерапию, а также профилактику и лечение диабетических осложнений [2, 3].

Бигуаниды – препараты первого выбора в терапии СД 2 – применяются в клинической практике более 50 лет [7, 8]. Бигуаниды растительного происхождения применялись в лечении СД еще в Средние века. В настоящее время единственным



бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД 2, является метформин [4]. При этом, несмотря на то что метформин является единственным препаратом, улучшающим чувствительность тканей к инсулину, детали механизмы его действия остаются до конца неясными.

Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью, процессов окисления жира, ингибированием продукции свободных жирных кислот (СЖК) и частично – усилением периферического захвата глюкозы [7, 8, 9]. Антигипергликемические эффекты метформина – результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину клеток печени, мышечной и жировой тканей. Несмотря на то что преобладающим механизмом действия метформина является его влияние на продукцию глюкозы печенью, благоприятный фармакологический профиль препарата, по-видимому, обусловлен комбинацией его эффектов на уровне всех трех тканей. В ряде плацебоконтролируемых исследований показано, что инсулинозависимое поглощение глюкозы под влиянием препарата повышается на 20–30% [2, 4, 10].

Антигипергликемическое действие метформина обеспечивается в основном за счет снижения продукции глюкозы печенью, которая в 2–3 раза повышена у больных СД 2 [11]. Последствия повышенной гепатической продукции глюкозы в ночное время у больных СД 2 крайне неблагоприятны ввиду стимуляции процессов атерогенеза и развития резистентности к действию сахароснижающих препаратов [12, 13, 5]. Очевидно, что важным этапом обеспечения компенсации углеводного обмена при СД 2 типа является достижение нормогликемии натощак. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что этот механизм действия метформина связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [7, 11]. Несколь-

ко механизмов ответственны за эти эффекты, при этом основное действие метформина осуществляется на уровне митохондрий гепатоцитов [14]. Подавляя клеточное дыхание, метформин ингибирует глюконеогенез и вызывает экспрессию транспортеров глюкозы с последующим улучшением ее утилизации клетками. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу, играющую важную роль в инсулиновой сигнализации, в энергетическом обмене и метаболизме углеводов и жиров [15]. Метформин способствует подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол, и некоторых аминокислот, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. Это происходит также вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [8, 11]. Препарат, усиливая кровообращение в печени и ускоряя процесс превращения глюкозы в гликоген, увеличивает синтез гликогена в печени. В изолированных гепатоцитах крыс препарат снижает внутриклеточную концентрацию АТФ, подавляет активность пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы и стимулирует конверсию пирувата в аланин [7, 11].

Наряду с этим возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину на 18–50% [7, 8]. В мышечной и жировой тканях метформин повышает связывание инсулина с рецепторами, также наблюдается повышение их числа и аффинности. Кроме того, происходит активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Эффекты метформина опосредуются и его специфическим влиянием на синтез глюкозных транспортеров в клетке. Под его влиянием происходит стимуляция экспрессии и ак-

тивности транспортеров глюкозы, увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [9, 10].

Метформин замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте и снижает аппетит, что способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [10, 11]. Кроме того, метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз, как в состоянии насыщения, так и натощак. Интестинальные эффекты препарата вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных гликемических пиков, ассоциированных с риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Как результат, на фоне терапии метформином постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45% [4, 8].

Увеличение массы тела наблюдается у 90% больных СД 2, поэтому первоочередными задачами лечения являются снижение и поддержание нормального веса. На фоне терапии метформином у тучных пациентов с СД 2 часто наблюдается уменьшение или стабилизация массы тела [4, 7, 16]. Напротив, применение производных сульфонилмочевины обычно вызывает увеличение массы тела на 3–4 кг [3]. Принципиально важным является тот факт, что, повышая печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, метформин не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина бета-клетками [8, 10]. Однако благодаря снижению глюкозотоксичности и липотоксичности препарат опосредованно улучшает секрецию инсулина и тем самым способствует сохранению функциональной активности бета-клеток [17]. Благодаря всем указанным эффектам метформина снижение уровня глюкозы происходит без риска гипогликемических состояний, что является несомненным преимуществом препарата.

При оценке эффективности метформина основным показателем является контроль гликемии, однако все большее значение приобре-

эндокринология

Таблица 1. Кардиопротективные эффекты метформина

Прямые	Непрямые
Снижение гипергликемии (25–30%)	Снижение пролиферации ГМК
Уменьшение гиперинсулинемии	Улучшение релаксации сосудов
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)	Усиление капиллярного кровотока
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)	Снижение проницаемости сосудов
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)	Снижение неангиогенеза
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10–20%)	Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Подавление окислительного стресса	Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Улучшение диастолической функции миокарда	Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

тают и другие эффекты препарата, в том числе гиполипидемические и противовоспалительные [7, 8, 11]. Лечение препаратом оказывает благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы. На уровне жировой ткани метформин снижает окисление СЖК (на 10–30%), усиливая их реэстерификацию и подавляя липолиз. Напомним, что повышенная концентрация СЖК при СД 2 оказывает липотоксическое действие на бета-клетки. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируватдегидрогеназы, а также нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. Таким образом, снижая их концентрацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина, а также обладает протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности [11, 17]. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов (на 10–20%) и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП [7, 10]. Принципиально

важно, что снижение поступления СЖК в печень, синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождаются уменьшением отложения жира в этом органе [17]. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ХС ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикрон и их остатков в постпрандиальный период.

Высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в популяции больных СД 2 свидетельствует, что снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности является одной из основных целей терапии заболевания [12, 13, 3]. Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием метформин обладает рядом кардиопротективных эффектов (табл. 1). Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина у больных СД 2, явилось многоцентровое рандомизированное исследование UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study, 1998). Результаты его показали, что применение метформина в отличие от лечения сульфонилмочевой позволило достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40% [18].

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [2, 11]. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [8, 19]. Отдельно следует отметить, что *in vitro* метформин обладает антиатеросклеротическим действием, предотвращая развитие атеросклероза на ранних стадиях, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды [7, 10]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

В последнее время большое внимание уделяется активной профилактике СД 2. Сегодня в мире насчитывается свыше 300 млн человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Предварительный эпидемиологический анализ продемонстрировал, что к 2025 г. их число повысится до 500 млн человек [6]. Ежегодно примерно у 1,5–7,3% лиц с НТГ развивается СД 2, гликемия натощак 5,6 ммоль/л и более повышает риск перехода НТГ в СД 2 в 3,3 раза. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с индексом массы тела более 25 и высоким риском развития СД. Так, у пациентов с НТГ и избыточной массой тела, получавших метформин в дозе 850 мг дважды в день, отмечалось снижение риска развития СД 2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии [20].

За долгие годы применения в клинической практике метформин продемонстрировал высокую безопасность, обусловленную наличием в структуре двух метильных групп в положении N1, которые препят-

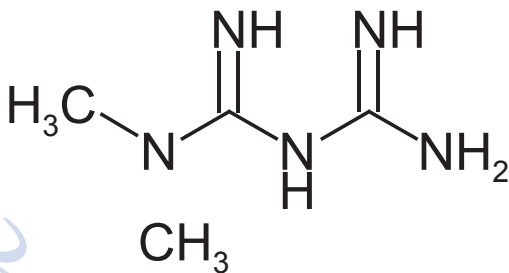


Рис. 1. Структура метформина

ствуют образованию циклической структуры (рис. 1). Отсутствие длинных гидрофобных боковых цепей ограничивает способность к связыванию с клеточной мембраной и активное накопление внутри клетки, чем обусловлена низкая вероятность лактацидоза [11, 21]. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает уровень HbA1c на 0,6–2,4% [4, 7, 11]. Вариабельность степени снижения гликемии связана с исходным уровнем гликемии до инициации лечения метформином. Лечение препаратом начинают со стартовой дозы 500–850 мг, принимаемой во время ужина или перед сном. В дальнейшем доза препарата постепенно увеличивается на 500–850 мг каждые 7–14 дней. Максимальная рекомендованная доза составляет 2550–3000 мг/сут в режиме 2–3 приемов. Окончательный антигипергликемический эффект метформина развивается постепенно, как правило, через 3–4 недели после начала лечения. При правильном применении метформин редко вызывает побочные эффекты (среди которых чаще возникают желудочно-кишечные расстройства) и характеризуется низким риском развития гипогликемии [7, 8, 11]. Во избежание таких явлений необходима постепенная титрация дозы препарата, а в некоторых случаях – и временное снижение дозы до предшествующей. Риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует про-

дукцию инсулина. Идеальный пациент для инициации терапии метформином – это больной СД 2 с избыточным весом или ожирением и нормальной функцией почек (концентрация креатинина крови ниже 132 ммоль/л у мужчин и ниже 123 ммоль/л у женщин). Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения почечных функций (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин), печеночная недостаточность, гипоксические состояния любой этиологии, а также злоупотребление алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. Временная отмена бигуанидов показана за 1–2 дня до рентгеноконтрастных исследований в связи с риском развития острой почечной недостаточности и за 5–7 дней до планируемых операций с общей анестезией (усиление гипоксии) [7, 8, 22]. С осторожностью метформин следует использовать у пожилых пациентов со сниженной массой тела. В этой популяции концентрация креатинина обманчиво низка, и ее падение не всегда отражает истинное снижение скорости гломерулярной фильтрации [9]. Отсутствие достижения целевого уровня HbA1c на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина и сахароснижающего препарата с другим механизмом действия. При комбинированной терапии метформин назначают с сульфонилмочевинами, меглитинидами, тиазолидиндионами, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии. Отдельно следует отметить, что эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина, поскольку значительно улучшается чувствительность тканей к инсулину, как результат, не увеличивается риск прибавки массы тела, суточная доза инсулина снижается в среднем на 17–30%, меньше риск развития гипогликемий.

Метформины, зарегистрированные в Российской Федерации, имеют не только различные дозировки, позволяющие индивидуально подбирать дозы пациентам, но и разные формы выпуска, повышающие эффективность препаратов и минимизирующие побочные эффекты.

В 2005 г. в России был впервые зарегистрирован препарат метформина пролонгированного высвобождения Багомет® 850 мг производства компании «Лабораториос Баго С.А.», Аргентина. В 2010 г. в России была зарегистрирована еще одна дозировка этого препарата – Багомет® 1000 мг.

При производстве препаратов Багомет® 850 мг и 1000 мг используется технология гидрофильной матрицы. Гидрофильная матрица – это гипромеллоза, или «искусственная слеза». Между ее нитями диффузно расположены гранулы метформина. Когда такая таблетка попадает в желудочно-кишечный тракт, верхний гидрофильный слой приобретает гелеобразный вид, волокна гипромеллозы постепенно «расплетаются», освобождая гранулы метформина, который постепенно, слой за слоем, растворяется в кишечном содержимом.

Обеспечивая медленное высвобождение метформина и его устойчивые концентрации в плазме крови в течение 12 часов, эта лекарственная форма предоставляет возможность лучшего метаболического контроля с меньшей кратностью приема препарата, что увеличивает приверженность пациентов к лечению и его эффективность. Кроме того, это способствует улучшению абсорбции метформина из ЖКТ и минимизирует риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Меньшая кратность приема пролонгированного метформина при сохранении его эффективности позволяет сократить расходы на лечение пациентов СД 2 типа.

Метформин медленного высвобождения не только позволяет эффективно лечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и делает терапию экономически целесообразной. ☼



Литература

- (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha, with longer term increases in interferon-gamma production // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 84. 1999. № 11. P. 4106–4110.
25. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinow D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. 2007. № 8. (Suppl.). P. S1–S47.
 26. Träsk F., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Andersson T., Berg G., Calisendorff J., Hallengren B., Hedner P., Lantz M., Nyström E., Ponjavic V., Taube A., Törring O., Wallin G., Åsman P., Lundell G., the Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or Iodine-131 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 94. 2009. № 10. P. 3700–3707.
 27. Tamagna E.I., Levine G.A., Hershman J.M. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism // *J. Nucl. Med.* Vol. 20. 1979. № 5. P. 387–391.
 28. Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S., Ferguson P., Walpert N., Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131I ablation for Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 7. P. 3016–3021.
 29. Walter M.A., Briel M., Christ-Crain M., Bonnema S.J., Connell J., Cooper D.S., Bucher H.C., Müller-Brand J., Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* Vol. 334. 2007. № 7592. P. 514–517.
 30. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M., Betteridge J., Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study // *Lancet.* Vol. 353. 1999. № 9170. P. 2111–2115.
 31. Ron E., Doody M.M., Becker D.V., Brill A.B., Curtis R.E., Goldman M.B., Harris B.S. 3rd, Hoffman D.A., McConahey W.M., Maxon H.R., Preston-Martin S., Warshawer M.E., Wong F.L., Boice J.D. Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group // *JAMA.* Vol. 280. 1998. № 4. P. 347–355.
 32. Acharya S.H., Avenell A., Philip S., Burr J., Bevan J.S., Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* Vol. 69. 2008. № 6. P. 943–950.
- А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА**
Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия
1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
 2. Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 147. № 6. P. 386–399.
 3. Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P. Drug treatment of type 2 diabetes // *Presse Med.* 2007. Vol. 36. № 2. P. 269–278.
 4. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Мед. практика, 2000.
 5. McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 713–718.
 6. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
 7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects // *Diabetes Rev.* 1998. Vol. 6. P. 89–131.
 8. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
 9. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990. Vol. 28. № 8. P. 329–332.
 10. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
 11. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
 12. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце.* 2004. Т. 3. № 1. С. 36–40.
 13. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа // *PMЖ.* 2003. Т. 11. № 19. С. 1097–1101.
 14. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* 2000. Vol. 348. № 3. P. 607–614.
 15. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O., Zhou G., Williamson J.M., Ljunqvist O., Efendic S., Moller D.E., Thorell A., Goodyear L.J. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
 16. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H., Kreyman G., Flier J.S., Greten H. Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
 17. Patané G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M., Vigneri R., Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // *Diabetes.* 2001. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 19. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.
 20. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
 21. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.



Литература

22. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin // Br. Med. J. 2003. Vol. 326. № 7379. P. 4–5.

Э.А. ВОЙЧИК, Л.А. РОГОВА Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2009. 103 с.
2. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // РМЖ. Т. 17. 2009. № 11. С. 748–750.
3. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Тиамин и бенфотиамин в лечении поздних осложнений сахарного диабета // Доктор.Ру. 2009. № 6. С. 14–17.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication // Nature. Vol. 414. 2001. № 6865. P. 813–820.
5. Бегма А.Н., Бегма И.В., Демин Д.И., Потапов Д.А. Комплексное лечение язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы // Лечащий врач. 2002. № 12. С. 62–63.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов). М.: Медицина, 2000. 631 с.
7. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учебно-метод. пособие. М.: Экспертиза, 2003. 109 с.
8. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Практика, 2008. 496 с.
9. Dyrberg T., Benn J., Christiansen J.S., Hilsted J., Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside test // Diabetologia. Vol. 20. 1981. № 3. P. 190–194.
10. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Том I, II. М.: Медицина, 2002.
11. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2001. 748 с.
12. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. Диабетическая автономная нейропатия. Диагностика, лечение, прогноз // Международный медицинский журнал. 2005. № 2. С. 60–66.
13. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. Vol. 8. 1985. № 5. P. 491–498.
14. Mathur R., Pimentel M., Sam C.L., Chen J.D., Bonorris G.G., Barnett P.S., Lin H.C. Postprandial improvement of gastric dysrhythmia in patients with type 2 diabetes: identification of responders and non-responders // Dig. Dis. Sci. Vol. 46. 2001. № 4. P. 705–712.
15. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2002. 36 с.
16. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. Budapest: Springer, 2002. 208 p.
17. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М., 2009. 28 с.
18. Liu F., Zhang Y., Yang M., Liu B., Shen Y.D., Jia W.P., Xiang K.S. Curative effect of alpha-lipoic acid on peripheral neuropathy in type 2 dia-

betes: a clinical study // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Vol. 87. 2007. № 38. P. 2706–2709.

19. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // Diabetologia. Vol. 51. 2008. № 10. P. 1930–1932.

Э.Р. ХАСАНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, К.О. ГАЛСТЯН Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической полинейропатии

1. Акарачкова Е.С. Мильгамма композитум в терапии невропатической боли // Фарматека. 2009. № 15. С. 79–82.
2. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. 2009. Т. 17. № 10. С. 687–691.
3. Анциферов М.Б., Волковой А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // РМЖ. Эндокринология. 2008. Т. 16. № 15. С. 1–7.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // Качество жизни. Медицина. 2003. № 1. С. 10–15.
5. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М., 2002. С. 1–13.
6. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новый анальгетик? // РМЖ. 2008. Т. 16. Спецвыпуск «Болевой синдром». С. 37–39.
7. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
8. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 3–36.
9. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. 2008. Т. 16. № 28. С. 1887–1891.
10. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. Архив. 2008. № 12. С. 19–23.
11. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липовой) кислоты при диабетической невропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 6. С. 18–22.
12. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2000. № 10. С. 437–442.
13. Шилов А.М., Авишалумов А.Ш. Препараты с метаболитическим действием (Мильгамма, Мильгамма композитум) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии) // Трудный пациент. 2009. № 11. С. 33–38.
14. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.