

Метформин: достижения и перспективы

Т.В.Никонова

Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Всемирная организация здравоохранения определила сахарный диабет (СД) как хроническое эпидемическое заболевание неинфекционной этиологии. Заболеваемость СД носит характер пандемии. В настоящее время наблюдается беспрецедентное старение населения. Рост числа лиц старше 60 лет сопровождается снижением числа лиц моложе 15 лет. К 2050 г. предполагается увеличение пропорции лиц пожилого и старческого возраста с 15% (в настоящее время) до 25%. СД типа 2 (СД 2) преобладает в старших возрастных категориях. Ожидается рост заболеваемости СД 2 с 382 млн человек в 2013 г. до 592 млн – в 2035 г. Эта статистика накладывает все новые и новые обязательства на национальные системы здравоохранения, в том числе по оказанию эффективной помощи больным СД 2.

На первый план, как и прежде, выходит индивидуализация терапии СД 2 с учетом возраста пациента, длительности диабета, наличия сопутствующих заболеваний, побочных действий препарата, его влияния на сердечно-сосудистую систему, риска развития гипогликемических состояний.

В большинстве существующих алгоритмов по лечению СД 2, в том числе в алгоритме 2013 г., предложенном Международной диабетической федерацией для лечения пожилых людей с СД 2, препаратом 1-й линии является метформин [1].

Он применяется как антигипергликемический препарат для лечения СД 2 уже более 50 лет. Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж. В противоположность производным сульфонилмочевины, стимулирующим секрецию инсулина, Глюкофаж усиливает его действие на периферические ткани, уменьшая инсулинорезистентность (ИР), в основном печеночной и мышечной периферических тканей. Механизм действия Глюкофажа – антигипергликемический, а не гипогликемический, так как уровень глюкозы в крови уменьшается только в тех случаях, если он был повышен прежде.

Метформин повышает захват глюкозы мышцами и жировой тканью путем усиления связывания инсулина с рецепторами и повышения активности транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Он снижает продукцию глюкозы печенью, гликогенолиз, всасывание глюкозы в кишечнике, усиливает ее утилизацию, снижает аппетит.

Метформин повышает уровень глюкагоноподобного пептида-1, предположительно путем повышения синтеза глюкагоноподобного пептида-1, не оказывая действия на дипептидилпептидазу-4 [2–4].

Кроме того, метформин (Глюкофаж) улучшает клинические показатели как у пациентов с преддиабетическим состоянием (в Diabetes Prevention Program) [5], так и при установленном СД 2 (в UK Prospective Diabetes Study) [6].

Глюкофаж является первым антидиабетическим препаратом, показания к назначению которого включают в себя снижение диабетических осложнений.

Метформин обладает прямыми ангиопротекторными эффектами вне зависимости от его сахароснижающего действия.

Вазопротективные эффекты метформина обусловлены нормализацией цикла сокращения–расслабления артериол, уменьшением проницаемости сосудистой стенки и торможением неангиогенеза. Меха-

низм активации фибринолиза обусловлен снижением концентрации и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (PAI-1); рис. 1 [7].

Метформин обладает и антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков, улучшает функцию эндотелия [8].

Усиливая процессы фибринолиза, метформин уменьшает риск тромбообразования и сосудистых осложнений диабета (рис. 2).

СД 2 часто сопутствует хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в этом случае основную опасность при применении метформина представляет риск развития лактат-ацидоза. В последние годы накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности использования метформина при СД 2 и ХСН I и II стадии по NYHA и даже его благоприятном действии. Это обусловлено рядом факторов:

1. Активация аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы приводит к образованию монооксида азота и физиологической вазодилатации коронарных артерий, увеличению микро- и макрокровотока, умень-

Рис. 1. Динамика изменения фибринолиза на фоне терапии метформином.

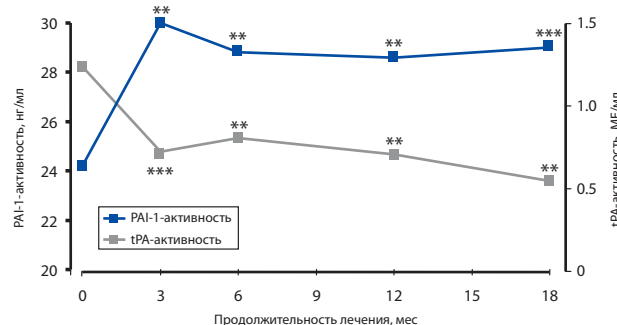
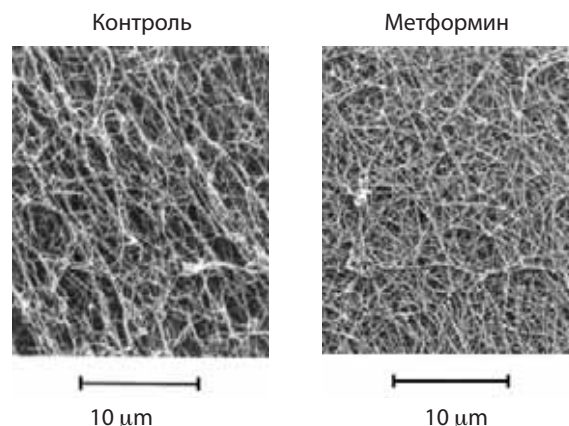


Рис. 2. Влияние метформина на нити фибрина.



Результаты: эффект связан с влиянием на процесс полимеризации (разрежения) волокон фибрина и уменьшения пор, в связи с чем волокна легче растворяются, тем самым уменьшая риск тромбоза.

Standeven. Diabetes 2002; 51: 189–97.

шению дисфункции левого желудочка, предотвращению ремоделирования камер сердца (улучшению геометрии камер сердца) и улучшению функции сердца в качестве насоса.

2. Увеличение числа переносчиков ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 приводит к улучшению поглощения глюкозы. Восстановление окисления глюкозы улучшает энергообеспечение миокарда и подавляет перекисное окисление свободных жирных кислот [9].

Американская диабетическая ассоциация поддерживает применение метформина у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью при условии нормальной функции почек [10].

В последние годы некоторые авторы отметили ухудшение тканевой чувствительности к инсулину и у больных СД 1. В ряде исследований указывается на наличие ИР у пациентов с медленно прогрессирующим вариантом течения СД 1 (латентный аутоиммунный диабет у взрослых – latent autoimmune diabetes in adults, LADA) [11]. При этом отмечается, что при LADA она выше, чем при впервые выявленном СД 1, но меньше, чем при СД 2. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA. Однако многими исследователями не рекомендуются препараты сульфонилмочевины, так как, стимулируя секрецию инсулина в условиях аутоиммунного процесса, эти препараты способствуют ее быстрому истощению. Учитывая наличие ИР у пациентов с LADA, целесообразным считается использование препаратов, направленных на ее преодоление, в первую очередь метформина, что может существенно расширить его возможности [12, 13].

Вопросы переносимости терапии метформином

Существенным ограничением применения метформина являются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут наблюдаться, по данным разных авторов, примерно у 20% больных, в основном при инициации терапии [14]. Эти нежелательные явления (НЯ) часто исчезают при продолжении приема препарата, а также при уменьшении его дозы. Считается, что только 5% больных полностью прекращают прием препарата из-за возникновения НЯ со стороны ЖКТ. Фармакокинетические параметры метформина делают необходимым прием препарата 2–3 раза в сутки. При этом ряд пациентов считают такой прием препарата трудновыполнимым, так как принимают еще несколько препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. Низкая комплаентность при полипрагмазии сопровождается увеличением смертности [15].

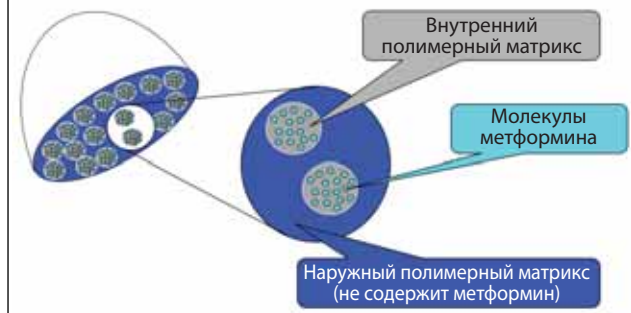
Применение инновационной формы метформина с пролонгированным высвобождением – Глюкофажа Лонг – может способствовать оптимизации лечения у многих пациентов, получающих традиционную лекарственную форму.

Всасывание традиционного метформина происходит на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ и практически отсутствует в нижних отделах. Уровень всасывания метформина из ЖКТ зависит от скорости эвакуации метформина из желудка.

Новая лекарственная форма метформина пролонгированного действия Глюкофаж Лонг создана с использованием технологии диффузионной системы GelShield, особенностью которой является наличие двойного гелевого гидрофильного матрикса (рис. 3). Внешний плотный аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие метформин [16].

Уникальная система диффузии через гелевый барьер GelShield обеспечивает контролируемое замедленное высвобождение метформина из таблетки и замедленный пассаж самой таблетки по ЖКТ. При

Рис. 3. Система GelShield – диффузия через гелевый барьер [16].



проглатывании таблетка Глюкофажа Лонг набухает и превращается в гелеобразную массу. Высвобождаясь из внутреннего слоя, метформин диффундирует через внешний полимерный матрикс и высвобождается для абсорбции. Если в обычной лекарственной форме 90% препарата высвобождается в течение 30 мин, то у метформина пролонгированного действия 90% препарата высвобождается в течение 10 ч. Скорость поступления метформина не зависит от выраженности перистальтики или от изменения pH, что помогает свести к минимуму вариабельность поступления метформина как у одного пациента, так и между пациентами.

Целью двойного слепого исследования, проведенного S.Schwartz и соавт. [17], явилось изучение эффективности, переносимости и безопасности применения на протяжении 24 нед новой пероральной формы метформина с пролонгированным высвобождением по сравнению с метформином быстрого высвобождения у пациентов с СД 2.

Взрослые пациенты с СД 2 (впервые выявленным, на диетотерапии и режиме физических нагрузок или на терапии пероральными сахароснижающими препаратами) были рандомизированы в группу одного из трех режимов терапии метформином с пролонгированным высвобождением (1500 мг 1 раз в день, 1500 мг 2 раза в день или 2000 мг 1 раз в день) или метформином с быстрым высвобождением (1500 мг 2 раза в день).

Во всех группах через 12 нед отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В обеих группах терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 1500 мг в день среднее снижение уровня HbA_{1c} (-0,73 и -0,74%) статистически значимо не отличалось от такового в группе терапии метформином с быстрым высвобождением (-0,70%), в то время как на фоне терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 2000 мг произошло более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (-1,06%). Быстрое снижение уровня глюкозы плазмы натощак наблюдалось на 1-й неделе терапии, продолжалось до 8-й недели и затем поддерживалось в течение всего периода исследования. В целом частота НЯ была сходной для всех групп, но в группе терапии метформином с пролонгированным высвобождением меньшее число пациентов досрочно прекратили лечение из-за возникновения тошноты во время начального периода, чем в группе метформина с быстрым высвобождением.

Терапия метформином с пролонгированным высвобождением 1 или 2 раза в день была так же безопасна и эффективна, как и применение метформина с быстрым высвобождением 2 раза в день, и обеспечивала снижение гликемии на протяжении 24 нед лечения.

K.Fujioka и соавт. было проведено два двойных слепых рандомизированных клинических исследования по изучению метформина с пролонгированным высвобождением в сравнении с плацебо [18]. В одном исследовании 240 пациентов с СД 2, не компенсированных на фоне диеты и физических нагрузок, были

рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг или плацебо 1 раз в день. Пациентам с уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ и $HbA_{1c} < 8\%$ после 12 нед терапии был добавлен метформин с пролонгированным высвобождением (суммарная суточная доза составила 1500 мг) еще на 12 нед. Второе исследование проводилось с целью определения оптимальной дозы метформина с пролонгированным высвобождением, в него вошли 742 пациента, не компенсированных на диете, рандомизированных в дальнейшем в группы плацебо или метформина с пролонгированным высвобождением в дозе 500, 1000, 1500 или 2000 мг 1 раз в день или 1000 мг 2 раза в день в течение 16 нед.

Частота возникновения диареи или тошноты/рвоты по данным этих двух исследований, была примерно на 50% ниже, чем по результатам другого 14-недельного плацебо-контролируемого исследования с параллельным дизайном, также проведенного с целью определения оптимальной дозы метформина с быстрым высвобождением у группы из 451 пациента с СД, не компенсированного на диете (A.Garber, 1997) [19]. Кроме того, в этом исследовании процент пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за НЯ со стороны ЖКТ, был ниже на фоне терапии метформином с пролонгированным высвобождением (1,8%) по сравнению с обычным метформином (5,9%). В проведенном исследовании с определением дозы метформина с пролонгированным высвобождением была показана дозозависимая эффективность этой формы препарата при приеме 1 раз в день, максимальное действие достигнуто на дозе 1500–2000 мг в день. Среднее отличие терапии метформином 1 раз в день по сравнению с плацебо составило -0,6% (500 мг), -0,7% (1000 мг), -1,0% (1500 мг) и -1,0% (2000 мг). В проведенном исследовании также изучалась эффективность терапии метформином с пролонгированным высвобождением 1000 мг, назначаемым 2 раза в день. В этой группе динамика уровня HbA_{1c} (снижение в среднем на 1,2%) была сходной с таковой для группы пациентов, получавших препарат 2000 мг 1 раз в день (снижение в среднем на 1,0%). Не было отмечено снижения эффективности при переводе пациента с обычного метформина на препарат с пролонгированным высвобождением.

Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные, что сахароснижающий эффект метформина с пролонгированным высвобождением при приеме 1 раз в день сравним с эффектом обычного метформина, назначаемого в несколько приемов в течение дня.

В исследовании по определению оптимальной дозы не было показано четкого дозозависимого влияния на частоту возникновения НЯ со стороны ЖКТ при назначении метформина с пролонгированным высвобождением в дозе от 1000 до 2000 мг [20].

В дальнейшем этими же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное исследование, изучавшее эффективность перевода пациентов с обычного метформина на терапию метформином с пролонгированным высвобождением [21]. Пациенты получали обычный метформин 500 мг 2 раза в день на протяжении 2 нед вводного периода, затем 217 пациентов были рандомизированы на дальнейшую терапию обычным метформином или переведены на прием метформина с пролонгированным высвобождением в дозе 1000–1500 мг 1 раз в день. В задачи данного исследования не входило сравнение переносимости препаратов, тем не менее было показано, что на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением частота возникновения НЯ со стороны ЖКТ была на 10% ниже по сравнению с той же дозой обычного метформина.

Таким образом, лучшая переносимость метформина с пролонгированным высвобождением обеспечивает-

ся оригинальной структурой таблетки. Всасывание метформина из таблетки с пролонгированным высвобождением более медленное и длительное по сравнению с обычной формой, что позволяет избежать появления НЯ со стороны ЖКТ и может приводить к лучшей переносимости препарата и способствовать улучшению приверженности пациентов терапии метформином.

Заключение

Метформин является старейшим, испытанным и наиболее востребованным препаратом при лечении СД 2 на всех этапах терапии. Ежегодно его получают более 100 млн пациентов. Вместе с тем его молекулярные механизмы действия все еще изучаются. Метформин, как и ранее применявшийся фенформин, относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетики. Эффекты метформина: антионкогенный [22–24], кардиопротективный, улучшение липидного метаболизма и митохондриальной функции в печени – во многом определяются активацией аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы [25]. Таким образом, метформин должен потенциально улучшать кардиоваскулярные исходы у пациентов с риском развития ишемической болезни сердца, даже если пациент не страдает СД 2. Некоторые авторы свидетельствуют, что длительный прием метформина лицами старше 55 лет снижает риск нарушения когнитивных функций [26].

На повестке дня – таргетное применение метформина. В ряде исследований показана зависимость ответа на терапию метформином от ассоциации с генами, определяющими его фармакодинамику [27–29].

Литература

1. IDF Global Guideline For Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013.
2. Yasuda N et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 779–84.
3. Hinke S et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1302–8.
4. Migoya E et al. Presented at EASD 2007; abstract 0111.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393–403.
6. 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: 854–65.
7. Nagi DK, Yudkin JS. 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; 16 (4): 621–9.

8. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000; 49 (5): 735–40.
9. Papanas N. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1–8.
10. ADA Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.
11. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 707–12.
12. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26 (1): 138–43.
13. Abdelghaffar S, Attia A. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD006691.
14. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Vasc Dis* 2001; 1: 28–36.
15. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie S-J. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512–7.
16. Timmins P, Donabue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721–9.
17. Schwartz S, Fonseca V, Berner B et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 759–64.
18. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 28–39.
19. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491–7.
20. Houlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 273–7.
21. Fujioka K, Joyal S, Bruce S. Type 2 diabetes patients switched from immediate-release metformin bid to an extended-release qd formulation in a randomized, controlled trial maintain comparable glycemic control. *Clin Ther* 2003; 25: 515–29.
22. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620–25.
23. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–5.
24. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLOS one* 2012; 7: e33411.
25. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013; 56: 1898–906.
26. Ng TP, Feng L, Yap KB et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014.
27. Shu Y, Brown C, Castro RA et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 273–80.
28. Christensen MMH, Brasch-Andersen C, Green H et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A_{1c}. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011; 21: 837–50.
29. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med* 2013; 23 (2): 154–71.

Место прегабалина в лечении болевых форм диабетической полинейропатии

В.Б.Бреговский

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;

Территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ ГКДЦ №1

Введение

В последние годы одной из самых обсуждаемых тем среди специалистов, имеющих отношение к лечению сахарного диабета и его осложнений, является тактика лечения диабетической полинейропатии (ДПН) и, в частности, ее болевых форм (БФДПН). С момента выхода «Алгоритмов специализированной медицинской по-

мощи больным сахарным диабетом» в 2011 г., в которых была полностью отвергнута патогенетическая терапия ДПН и регламентировалось только лечение нейропатической боли, не утихают споры о месте так называемой симптоматической терапии в лечении БФДПН. В новом, 6-м издании алгоритмов данный подход был подтвержден [1, 2]. Отметим, что в отечественных алгорит-