

# Роль метформина в современных подходах к лечению больных сахарным диабетом 2 типа

**О**птимизация подходов к диагностике и лечению сахарного диабета (СД) 2 типа является актуальной проблемой современной медицины. Распространенность данной патологии растет с каждым годом и на сегодня приобретает характер глобальной эпидемии. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия способствуют снижению качества и продолжительности жизни пациентов, страдающих сахарным диабетом в связи с развитием тяжелых, зачастую жизнеугрожающих осложнений. Учитывая современную эпидемиологическую ситуацию, наиболее важным является разработка эффективных подходов к ведению больных сахарным диабетом.

Об особенностях применения сахароснижающих препаратов у пациентов, страдающих СД 2 типа, рассказал в беседе с нашим журналистом руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, заместитель директора по научной работе, член президиума Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

— На какие патогенетические аспекты должна быть направлена терапия СД 2 типа?

— Среди факторов риска развития СД 2 типа основное значение имеют избыточная масса тела пациентов или ожирение, высококалорийное питание, уменьшение физической активности. В основе развития СД 2 типа лежит относительная инсулиновая недостаточность, возникающая при наличии у пациента двух патофизиологических нарушений — снижения чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентности) и ухудшения функционирования инсулярного аппарата  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Поэтому в арсенале практикующего врача на сегодня имеются как препараты, действие которых направлено на коррекцию инсулинорезистентности — бигуаниды (метформин), тиазолидинионы, так и лекарственные средства, которые повышают секрецию инсулина  $\beta$ -инсулярным аппаратом поджелудочной железы (секретогоги) — производные сульфонилмочевины и др. При невозможности достижения компенсации сахарного диабета путем применения таблетированных препаратов как в виде моно-, так и комбинированной терапии необходимо включение в схему ведения пациента инсулинотерапии. Главной проблемой пациентов с СД 2 типа является высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, заболеваемость инфарктом миокарда и церебральным инсультом в 2-6 раз выше у больных сахарным диабетом по сравнению с показателями в общей популяции. Эти же осложнения в 70% случаев являются причиной смерти у больных СД 2 типа. Поэтому важно контролировать уровень глюкозы сахароснижающими

препаратами, которые доказали свою способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

— Какова же современная тактика применения сахароснижающих препаратов?

— В 20-летнем британском исследовании по лечению сахарного диабета (UKPDS) показано, что в группе лиц с избыточной массой тела или ожирением только применение метформина позволило достоверно снизить уровень смертности, обусловленной диабетом, на 42%, риск развития инфаркта миокарда на 39%, церебрального инсульта на 41%, развития всех осложнений сахарного диабета на 32%. Кроме того, применение метформина снизило частоту приступов стенокардии. Учитывая полученные данные, в 2008 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) разработали рекомендации «Согласованный международный алгоритм по начальной и поддерживающей терапии сахарного диабета 2 типа». В документе подчеркивается тот факт, что метформин — первый препарат, который должен назначаться сразу после постановки диагноза СД 2 типа. При этом следует помнить, что диагноз сахарного диабета правомочен при выявлении у обследуемого уровня гликемии натощак выше 6,1 ммоль/л в капиллярной крови (7,0 ммоль/л в плазме венозной крови) дважды или выше 11,1 ммоль/л через 2 ч после еды. Данный консенсус представляет ступенчатую схему терапии, где 1-й шаг начинается с изменения образа жизни и назначения метформина с последующим титрованием дозы до максимально эффективной в течение 1-2 месяцев.

Рекомендовано начать с низкой дозы метформина — 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды (завтрак и/или обед). Через 5-7 дней, если нет гастроинтестинальных побочных эффектов (диарея, метеоризм, металлический привкус во рту), следует увеличить дозу до 850 мг 2 раза в день, далее, в зависимости от уровня гликемии, — до 1000 мг 2 раза в сутки. Эффективная доза составляет 2000 мг в день. Если с повышением дозы возникают гастроинтестинальные побочные эффекты, то следует вернуться к предыдущей дозе и через

некоторое время снова начать ее повышать (рис.).

2-й шаг — если компенсации углеводного обмена не удастся достичь с помощью изменения образа жизни и максимально эффективных доз метформина (уровень гликозилированного гемоглобина сохраняется  $\geq 7\%$ ) на протяжении 2-3 месяцев после начала терапии, следует назначить дополнительную терапию на выбор из группы препаратов сульфонилмочевины, тиазолидинионов или инсулина.

3-й шаг — если применяемая терапия не приводит к снижению уровня гликозилированного гемоглобина до 7% и ниже, то добавляется третий сахароснижающий препарат или усиливается инсулинотерапия.

Контроль терапии также может осуществляться по уровню гликемии, целевыми цифрами являясь 5,0-7,2 ммоль/л натощак и до 10,0 ммоль/л после приема пищи.

Если метформин не был назначен в начале лечения, то его включение в схему терапии целесообразно на любой стадии заболевания. Применение метформина обосновано и в сочетании с инсулинотерапией, так как это способствует повышению чувствительности тканей как к эндогенному, так и к экзогенному инсулину, что улучшает течение диабета, позволяет снизить показатели гликемии, а также уменьшить дозу препаратов инсулина, требуемых для достижения компенсации сахарного диабета.

Следует подчеркнуть, что метформин, как и любой другой препарат, должен назначаться с учетом противопоказаний, при которых существует повышенный риск развития гипоксических состояний, а именно тяжелые острая или хроническая сердечная, легочная, печеночная или почечная недостаточность. Есть четкие критерии, ограничивающие применение метформина, — это фракция систолического выброса ниже 40%, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, повышение показателей печеночных ферментов в 3 раза выше нормы, наличие цирроза печени, а также он противопоказан лицам, злоупотребляющим алкоголем. Риск развития лактатацидоза крайне низок и составляет менее одного случая на 100 тыс. леченых пациентов. Лактатацидоз



Б.Н. Маньковский

практически не встречается при назначении метформина с учетом противопоказаний.

— Как влияет метформин на патогенетические механизмы СД 2 типа?

— Метформин повышает чувствительность тканей к инсулину, то есть снижает инсулинорезистентность — главный патогенетический механизм развития СД 2 типа. Метформин помогает работать инсулину во всех тканях-мишенях: печеночной, жировой, мышечной. Препарат снижает продукцию глюкозы печенью путем торможения глюконеогенеза и гликогенолиза, увеличивает утилизацию глюкозы периферическими тканями (прежде всего скелетными мышцами). Также метформин замедляет всасывание глюкозы в кишечнике. На более тонком молекулярном уровне метформин увеличивает количество и чувствительность рецепторов инсулина и повышает активность белков-переносчиков глюкозы (GLUT-1,4), тем самым стимулирует транспорт глюкозы в клетку и ее утилизацию в ней. Все это приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Таким образом, действие метформина можно охарактеризовать как антигипергликемическое. При монотерапии метформинном уровнем гликемии натощак и после еды снижается на 2-3 ммоль/л, а уровень гликозилированного гемоглобина — на 1,5-2%.

— Известно, что у больных СД 2 типа значительно повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии. Расскажите, благодаря каким свойствам применение метформина способствует его снижению?

— Учитывая повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с лицами, не страдающими данной патологией, важным моментом является наличие кардио- и вазопротекторных свойств у метформина. Препарат оказывает положительное влияние на функцию эндотелия и тем самым способен корректировать имеющуюся у больных СД 2 типа эндотелиальную дисфункцию. Также позитивно метформин действует на соотношение воспалительных и противовоспалительных факторов в плазме крови, на ряд показателей системы гемостаза, в частности уменьшает содержание тканевого ингибитора активатора плазминогена 1, что ведет к уменьшению протромботического потенциала крови. В ряде исследований показано положительное влияние метформина на липидный спектр крови, что проявляется снижением уровня холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, увеличением уровня антиатерогенной липидной фракции — холестерина липопротеидов высокой плотности. На фоне приема метформина не происходит дополнительный выброс эндогенного инсулина. Это важно в плане снижения атерогенного влияния на сосудистую стенку гиперинсулинемии, которое при применении метформина

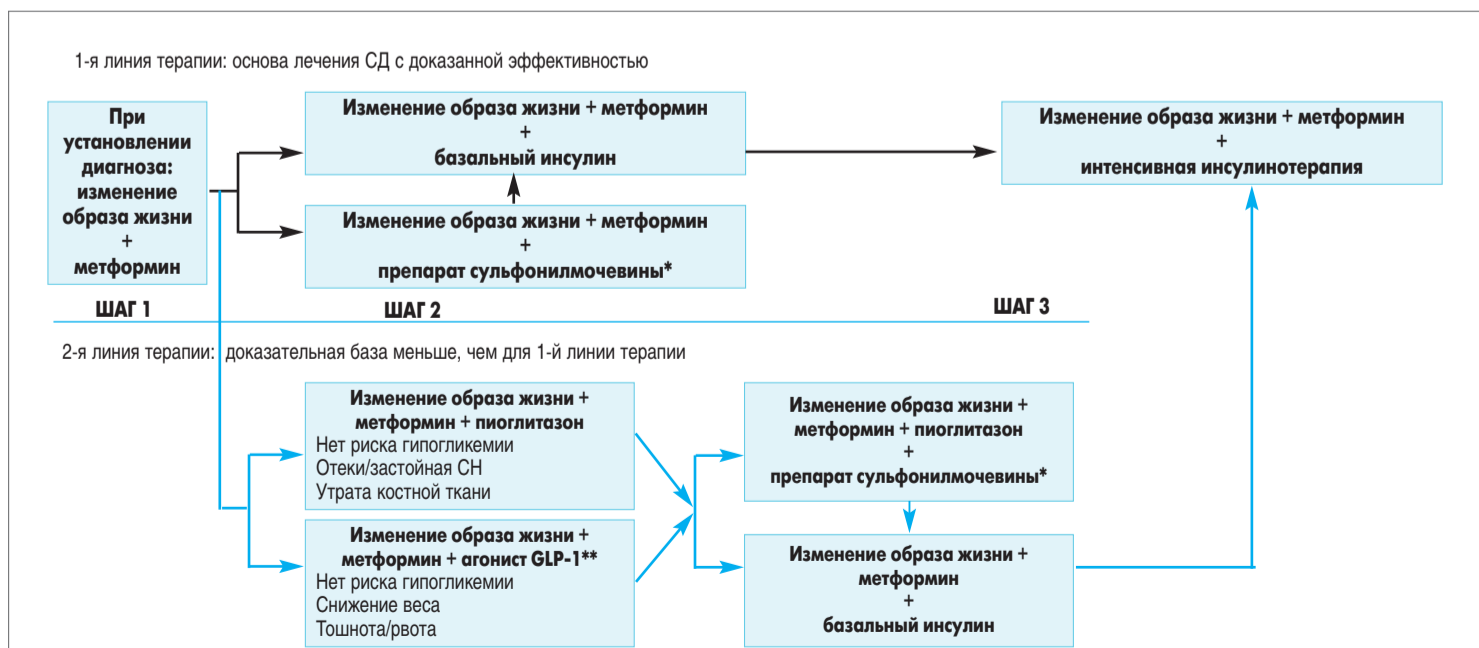


Рис. Алгоритм метаболического ведения СД 2 типа

Во время каждого визита пациента необходимо уделять внимание изменению образа жизни.  $HbA_{1c}$  определяют каждые 3 мес до достижения уровня  $< 7\%$ , затем каждые 6 мес. Изменять назначенное лечение следует при уровне  $HbA_{1c} \geq 7\%$ . \*Кроме глибенкламида (глибурида) и хлорпропамида. \*\* Недостаточно клинических данных относительно безопасности.

Продолжение на стр. 48.



# Роль метформина в современных подходах к лечению больных сахарным диабетом 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 47.

значительно ниже, чем при использовании препаратов сульфонилмочевины.

Благодаря комплексному воздействию на сосудистую стенку, систему гемостаза, окислительно-восстановительные процессы и воспаление, липидный обмен метформин уменьшает риск развития инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, уменьшает выраженность и скорость прогрессирования процессов атерогенеза.

**– В настоящее время установлена связь между ожирением и инсулинорезистентностью. Какова роль метформина в данной ситуации?**

– Действительно, обнаружена тесная корреляция между индексом массы тела и частотой развития сахарного диабета. Более 80% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют избыточную массу тела или ожирение. Считается, что инсулинорезистентность развивается вторично в связи с накоплением жировой ткани, особенно висцерального жира. Подобные представления связаны с тем, что жировая ткань является метаболически активной, адипоциты не только накапливают и сохраняют жир, но и секретуют ряд биологически активных веществ, которые являются важными звеньями формирования инсулинорезистентности. Также при ожирении снижается количество рецепторов инсулина. С другой стороны, инсулинорезистентность может способствовать развитию висцерального ожирения, то есть происходит формирование порочного круга. В данной ситуации применение метформина позволяет снизить инсулинорезистентность и стабилизировать вес. Так, по данным метаанализа, на фоне приема метформина наблюдается снижение массы тела в среднем на 1,2 кг, что является его преимуществом по

сравнению с производными сульфонилмочевины и инсулином, применение которых способствует повышению массы тела.

Метформин также имеет мягкий анорексигенный эффект, который помогает соблюдать диету. То есть применение метформина особенно эффективно при лечении пациентов с уже имеющимся на момент развития сахарного диабета избыточным весом или ожирением.

**– Какие показания к назначению метформина?**

– В настоящее время метформин является препаратом первой линии у пациентов с СД 2 типа. Препарат показан лицам, имеющим избыточную массу тела или ожирение, и пациентам с нормальной массой тела. Препарат может назначаться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами и инсулином.

**– При назначении сахароснижающих препаратов наиболее частым осложнением является гипогликемия. Существует ли возможность снизить риск возникновения данного осложнения при применении метформина?**

– Такая возможность существует, поскольку метформин не увеличивает продукцию инсулина, а именно улучшает его действие, то прием препарата является более безопасным в плане развития гипогликемии по сравнению с использованием препаратов сульфонилмочевины и инсулина.

**– Метформин является эффективным препаратом для лечения пациентов, страдающих СД 2 типа. Возможно ли его применение в качестве профилактического средства у лиц высокого риска развития диабета?**

– На сегодня существует такое понятие, как «предиабет», свидетельствующее о высоком риске развития сахарного диабета, которое объединяет два патологических состояния – нарушение толерантности к глюкозе, диагностируемое при выполнении теста толерантности к глюкозе, и нарушение гликемии натощак.

На данный момент получены результаты плацебо контролируемого сравнительного исследования по профилактике СД 2 типа (DPP), которое показало, что применение метформина по сравнению с плацебо снизило частоту перехода нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в СД 2 типа на 31%. При этом интенсивное изменение образа жизни, 150-минутные еженедельные тренировки в тренажерном зале, соблюдение диеты в течение минимум 3 лет снизили риск перехода НТГ в СД 2 типа еще более эффективно – на 58%. То есть на сегодня метформин рассматривается как средство, способное отсрочить развитие СД 2 типа, но целесообразность широкого применения его для профилактики развития этой патологии требует дальнейшего изучения.

**– Существуют ли преимущества у Дианормета по сравнению с другими препаратами метформина?**

– На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлен целый ряд препаратов метформина. Наряду с оригинальными все чаще используются генерические лекарственные средства, которые не уступают им по эффективности и безопасности, однако имеют экономические преимущества. Одним из генерических препаратов метформина, с которым хорошо знакомы практикующие врачи и пациенты, страдающие СД

2 типа, является Дианормет. За 9 лет накоплен большой опыт применения этого препарата в Украине. И благодаря оптимальному соотношению цена/качество Дианормет обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии.

\*\*\*

«ДИАБЕТ НОРМАЛИЗУЕТ МЕТФОРМИН» – из первых букв этого слогана создано название генерического метформина ДИАНОРМЕТА, который врачи Украины применяют еще с 1998 года. За этот период накоплен большой клинический опыт применения Дианормета. Препарат изучался в ведущих клиниках Украины: в НИИ эндокринологии и обмена веществ г. Киева, в НИИ проблем эндокринной патологии г. Харькова, на базах клинических кафедр Национального медицинского университета и Львовского государственного медицинского университета. А результаты многоцентрового исследования эффективности Дианормета с участием врачей из 8 областей Украины вошли в методические рекомендации по лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Были получены следующие данные: на фоне монотерапии Дианорметом в течение 6 мес было достигнуто снижение уровня гликемии натощак на 32,1% (с 10,7 до 7,3 ммоль/л), индекс массы тела снизился на 3,1%. На фоне комбинированной терапии (Дианормет + глибенкламид) было достигнуто снижение уровня гликемии натощак на 42,1% (с 11,7 до 6,8 ммоль/л). Результаты исследований подтвердили высокую антигипергликемическую эффективность Дианормета, а 9-летний опыт применения – хорошую переносимость препарата. Дианормет включен в Перечень лекарственных средств, которые могут закупать учреждения здравоохранения за бюджетные средства (Приказ Министерства здравоохранения № 86 от 27.02.2006). На сегодняшний день в Украине Дианормет является наиболее доступным метформином европейского производства.

Подготовила Наталья Овсиенко

3

## Оперативно Р Хроніка ключових подій Головне



Новости Cochrane Collaboration

### Абатацепт в терапии ревматоидного артрита

В октябре на сайте The Cochrane Collaboration был представлен систематический анализ исследований абатацепта в терапии ревматоидного артрита (РА). Известно, что абатацепт ингибирует стимуляцию Т-лимфоцитов и разрывает каскад воспалительных реакций, которые приводят к болевому синдрому, воспалению и повреждению суставов при РА. Данный анализ проводился с целью оценки эффективности и безопасности применения абатацепта в снижении активности заболевания, уменьшении выраженности боли и улучшении работоспособности людей с РА.

Для проведения анализа L. Maxwell и J. Singh в марте 2007 г. провели поиск данных в Центральном регистре контролируемых клинических исследований Кокрановского сообщества (The Cochrane Library 2007, том 1), MEDLINE (с 1966 г.), EMBASE (с 1980 г.), ACP Journal Club (с 2000 г.) и Biosis Previews (с 1990 г.). Анализировались данные рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивался абатацепт в виде монотерапии либо в комбинации с антиревматоидными препаратами, биологическими препаратами или плацебо у пациентов с тяжелой либо средней тяжести РА. Всего в анализ включили 7 клинических исследований с общим количеством 2908 пациентов.

Степень улучшения оценивали согласно критериям эффективности лечения, разработанному Американской коллегией ревматологов (American College Rheumatology – ACR). Было показано, что по сравнению с плацебо пациенты в группе терапии абатацепта в 2,2 раза чаще достигали 50% терапевтического ответа – ACR 50 (относительный риск (ОР) 2,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,73–2,82). Кроме того, по сравнению с плацебо у пациентов в группе абатацепта было значительно более выражено уменьшение боли и активности заболевания. В одном рандомизированном клиническом исследовании было показано, что при приеме абатацепта значительно замедляется прогрессирование повреждения суставов по сравнению с плацебо по данным радиографического исследования.

Количество нежелательных явлений было выше в группе абатацепта (ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,08). Их число возрастало при приеме абатацепта в комбинации с другими биологическими препаратами (ОР 2,30; 95% ДИ 1,15–4,62).

Таким образом, анализ предоставил средний уровень доказательности того, что абатацепт эффективен и безопасен при терапии РА. Абатацепт нежелательно использовать одновременно с другими биологическими препаратами. Токсичность препарата и уровень отказа от терапии на сегодняшний день являются приемлемыми, однако для оценки соотношения пользы и риска при приеме абатацепта необходимо рассмотрение результатов длительных клинических и постмаркетинговых исследований.

Официальный сайт: <http://www.cochrane.org>.

### Причина ухудшения течения воспалительных заболеваний и неэффективности НПВП в условиях пасмурной погоды

Специалисты фармакологического отделения медицинского факультета университета Ataturk (Турция) провели исследование, в котором сравнили противовоспалительную активность индометацина, диклофенака, мелоксикама и нимесулида у крыс в условиях солнечной и пасмурной погоды. Помимо этого, также изучалось влияние эндогенного адреналина и кортизола (у крыс – кортикостерона) на медикаментозную активность вышеперечисленных противовоспалительных препаратов при солнечной и дождливой погоде.

Полученные результаты исследования показали, что используемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) имеют высокую противовоспалительную активность при солнечной погоде: индометацин – 76,5%, диклофенак – 62,8%, мелоксикам – 56,9% и нимесулид – 64,7%. При дождливой погоде эффективность данных препаратов снижается. В дополнение к этому ученые отметили, что в солнечную погоду уровень адреналина снижается на 83–86% в группах животных, получавших изучаемые НПВП, по сравнению с группой контроля. Достоверной разницы между уровнем кортикостерона во всех исследуемых группах животных не выявлено.

Было показано, что в пасмурные дни по сравнению с солнечными уровень адреналина и кортикостерона у интактных крыс (в отличие от животных, которым проводили адреналэктомию) снижался на 83 и 58,8% соответственно.

Таким образом, индометацин, диклофенак, мелоксикам и нимесулид снижают уровень адреналина и не влияют на содержание кортикостерона. Показано, что уменьшение противовоспалительного действия перечисленных препаратов в пасмурную погоду происходит по причине низкого содержания кортикостерона при данных погодных условиях.

H. Suleyman, E. Cadirci, A. Albayrak, Z. Halici, B. Polat, A. Hacimuftuoglu, H.H. Alp Pharmacological reports : PR, {Pharmacol-Rep}, May-Jun 2009, vol. 61, no. 3, p. 514-9, ISSN: 1734-1140.

Подготовила Ольга Татаренко