

Метформин: проверен временем, одобрен врачами, признан пациентами

Огромное значение при сахарном диабете (СД) 2 типа имеет контроль гликемии, не менее важно и то, какие препараты используются с этой целью. Назначение сахароснижающего средства или его комбинации должно не только обеспечивать снижение уровня гликемии: при выборе препарата следует учитывать его влияние на β -клетки поджелудочной железы, сердечно-сосудистый прогноз и профиль безопасности. Рациональный и патогенетически обоснованный ступенчатый алгоритм лечения СД 2 типа на первом этапе терапии (после верификации диагноза) предусматривает проведение мероприятий по модификации образа жизни пациента и назначение метформина – препарата группы бигуанидов, снижающего инсулинорезистентность периферических тканей.

Первые бигуаниды были созданы в 1918–1920 гг., однако вскоре по причине токсического влияния на печень их применение прекратили. На сегодняшний день единственным препаратом этого класса, завоевавшим доверие врачей во всем мире и реабилитированным спустя почти 20 лет после запрета в 1976 г., является метформин. Оптимальное сочетание гипогликемического действия и низкого риска развития лактатацидоза обусловило популярность препарата в большинстве стран мира и его широкое применение у пациентов с СД 2 типа.

Метформин в масштабных клинических исследованиях

Заседание Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) в г. Барселоне (1998 г.), на котором были представлены результаты проспективного исследования UKPDS, стало своего рода революцией в клинической диабетологии. Исследование состояло из 2 частей: контроля гипергликемии и артериального давления (АД). 3867 пациентов были разделены на группу диетотерапии (1138), целями которой были поддержание уровня глюкозы натощак не выше 5 ммоль/л, нормализация массы тела и отсутствие клинических признаков гипергликемии (при их появлении пациент переводился на медикаментозное лечение), и группу интенсивной терапии (2729 пациентов, 1573 из которых применяли препараты сульфонилмочевины, а 1156 – инсулин), направленной на поддержание уровня глюкозы не выше 6 ммоль/л при отсутствии симптомов гипергликемии. Анализ результатов исследования, посвященного изучению эффективности терапии метформином пациентов с СД 2 типа и ожирением (масса тела >120% по сравнению с идеальной, ИМТ >31 кг/м²), показал, что по влиянию на уровень гликозилированного гемоглобина эффект метформина сопоставим с таковым инсулина, глибенкламида и хлорпропамида. Наблюдение за больными в течение 10 лет продемонстрировало, что на фоне применения метформина масса тела увеличилась всего на 1,5 кг, тогда как при использовании инсулина – на 6,2 кг. Также применение метформина у пациентов с избыточной массой тела имело ряд преимуществ:

- снизился риск развития всех осложнений СД на 32% ($p=0,0023$);
- снизился риск смерти, связанной с осложнениями СД, на 42% ($p=0,017$);
- снизился риск смерти от любых причин на 36% ($p=0,011$);
- снизился риск развития инфаркта миокарда на 42% ($p=0,011$).

Кроме того, применение метформина снизило частоту приступов стенокардии.

Метаанализ 29 исследований, включавший 5259 пациентов, был посвящен изучению влияния монотерапии метформином на уровень смертности, заболеваемости, качество жизни, контроль гликемии, массу тела, липидный профиль, АД у пациентов с СД 2 типа. Было показано, что применение метформина может предотвращать развитие некоторых сосудистых осложнений и снижать смертность, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии при лечении СД 2 типа (A. Saenz et al., 2005).

...как оптимальное дополнение терапии

Метформин можно сочетать со всеми группами пероральных сахароснижающих

препаратов. При невозможности достижения компенсации СД с помощью терапии метформином наиболее часто применяются его комбинации с производными сульфонилмочевины. Также допустимо назначение метформина с препаратами групп меглитинидов, тиазолидиндионов, ингибиторов α -глюкозидазы.

В исследовании финских ученых (H. Uki-Jarvinen et al.) сравнивалась эффективность 4-х схем лечения СД 2 типа, основанных на применении инсулина, вводимого на ночь, и различных пероральных сахароснижающих препаратов. Рандомизированное контролируемое исследование проводилось на протяжении года в 4 клиниках при специализированных стационарах Финляндии и включало 96 пациентов с СД 2 типа в возрасте 40–70 лет с ИМТ <35 кг/м² (средний возраст 58 лет, ИМТ 29 кг/м²), уровнем глюкозы крови натощак >8 ммоль/л, анамнезом СД свыше 3 лет, уровнем С-реактивного белка в крови натощак >0,33 ммоль/л, у которых предшествующая монотерапия препаратами сульфонилмочевины была неэффективной. Все пациенты принимали перед сном инсулин средней длительности действия (100 МЕ/мл). Дополнительно они получали либо глибенкламид 10,5 мг/сут + плацебо метформина, либо метформин 2 г/сут + плацебо глибенкламида, либо глибенкламид 10,5 мг/сут + метформин 2 г/сут, либо вторую инъекцию инсулина утром (24 больных в каждой группе).

Через год повышение массы тела у получавших инсулин и метформин в среднем было существенно меньше (0,9 кг) по сравнению с получавшими инсулин + глибенкламид (3,9 кг), инсулин + глибенкламид + метформин (3,6 кг) и инсулин на ночь и утром (4,6 кг, $p<0,05$); также у получавших инсулин + метформин реже возникали симптомы гипогликемии по сравнению с группой двух инъекций инсулина (1,8 и 3,9 эпизода на одного больного соответственно, $p<0,05$), а значение среднего уровня гликозилированного гемоглобина снизилось на 2,5% ($p<0,05$), тогда как при применении остальных схем этот показатель снизился незначительно ($p<0,001$).

...как важный компонент комбинированной терапии

Воздействовать на два звена патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и секрецию инсулина, контролировать постпрандиальную гликемию и гликемию натощак, массу тела и метаболический обмен позволяет применение комбинированной терапии. Лучший контроль гликемии по сравнению с монотерапией метформином или глипепридом достигался на фоне применения комбинации низких доз этих препаратов (G. Charpentier et al., 2001). Сегодня украинские пациенты могут использовать доступный по цене генерический глипеприд европейского качества – Амипирид («Тева»).

...в профилактике СД

Эффективность профилактического применения метформина в отношении СД 2 типа у пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе изучалась в масштабном рандомизированном исследовании DPP (Diabetes Prevention Program). Было выявлено, что частота развития СД при применении метформина была выше, чем в группе рационального питания и физических нагрузок, но достоверно ниже по сравнению с группой плацебо.

...при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и СД

Целью российского исследования РЭМБО-СД ХСН (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в Борьбе с Сахарным Диабетом 2 типа у больных Хронической Сердечной Недостаточностью) была оценка безопасности терапии метформином и ее влияния на клинический, гемодинамический, функциональный и нейрогормональный статус больных ХСН и СД 2 типа. Было показано, что на фоне применения метформина наблюдается улучшение функционального класса ХСН, показатели центральной гемодинамики, улучшение качества жизни, уменьшение частоты декомпенсации ХСН, увеличение функциональных возможностей пациента.

В настоящее время FDA не рекомендует назначать метформин и тиазолидиндионы пациентам с клинически выраженной СН. Группой исследователей под руководством F. Masoudi (Денверский медицинский центр, Колорадо) было проведено ретроспективное исследование с участием 16 417 пациентов с СД и СН. Общие показатели смертности в течение года среди 226 больных, принимавших тиазолидиндионы, и 1861 пациента из группы терапии метформином были ниже по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты ($n=12 069$): 30,1; 24,7 и 36% соответственно. С учетом межгрупповых различий снижение смертности при приеме тиазолидиндионов составило 13%, метформина – 14%, обоих препаратов – 24%. Общая частота повторных госпитализаций во всех группах была сходной, частота повторной госпитализации по поводу СН в группе тиазолидиндионов была на 6% выше, в группе метформина – на 8% ниже. Препараты сульфонилмочевины и инсулин на смертность не влияли.

Результаты метаанализа, проведенного канадскими учеными, продемонстрировали, что применение метформина ассоциировалось с достоверным снижением общей смертности при сравнении с инсулином и другими противодиабетическими средствами. Только метформин не был связан с неблагоприятными исходами у пациентов с СД и СН (D.T. Eurich et al.), однако эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

...у пациентов пожилого возраста

На базе отделения эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института группой исследователей (А.В. Древаль и соавт.) была проведена оценка эффективности применения метформина у пациентов с СД 2 типа старше 60 лет. В исследование были включены 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) в возрасте 60–65 лет с уровнем гликозилированного гемоглобина <12% и ИМТ >30 кг/м², ранее принимавшие пероральные сахароснижающие препараты в низких дозах или придерживающиеся диеты. Включенные в исследование получали метформин в начальной дозе 500 или 1000 мг с постепенным ее увеличением до эффективной (через 3 мес среднесуточная доза препарата составила 1615 мг). Через 3 мес терапии наблюдались снижение уровня гликозилированного гемоглобина в среднем на 1%, уровень глюкозы натощак –

на 1,5 ммоль/л, нормализация углеводного обмена у 47% пациентов, снижение ИМТ у 60% больных, достоверно снизилось соотношение окружности талии и бедер у женщин ($p<0,05$) и наблюдалась тенденция к этому у мужчин. Была подтверждена безопасность применения препарата: не отмечено клинически значимых изменений уровня печеночных трансаминаз, мочевины, креатинина, лактата крови; диспепсические явления наблюдались только в начале лечения у 20% пациентов.

Результаты исследования свидетельствуют, что применение метформина у пациентов старше 60 лет при отсутствии противопоказаний является оправданным. Эта тактика требует дальнейшего изучения с включением большего количества пациентов.

...у детей и подростков

В исследовании M. Freemark, изучавшем эффективность лечения метформином в суточной дозе 1000 мг, принимали участие 29 детей и подростков в возрасте 12–19 лет с ожирением, базальной гиперинсулинемией и отягощенной наследственностью в отношении СД 2 типа. Исследование длилось 6 мес. Результаты исследования продемонстрировали, что раннее назначение метформина детям и подросткам с ожирением на фоне гиперинсулинемии и других факторов риска метаболического синдрома сопровождалось снижением ИМТ в среднем на 2,3%, базального уровня инсулина – на 40%, а также нормализацией липидного профиля.

В Украине эффективность применения метформина с целью коррекции метаболических нарушений у детей и подростков изучалась на базе клиники Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины. В исследование включали пациентов с неконтролируемым повышенным аппетитом, абдоминальным ожирением, повышением АД, нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью; метформин назначали по 500 мг 2 р/сут. Результаты исследования продемонстрировали эффективность терапии (наблюдалось улучшение самочувствия, снижение аппетита, уменьшение количества потребляемой пищи, снижение массы тела у 62,5% пациентов на $6,8\pm 2,2$ кг, нормализация АД у 45,8% пациентов) и хороший профиль безопасности препарата (побочных эффектов выявлено не было).

Метформин – на сегодня единственный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков.

...как знак качества и надежда на излечение

«ДИАБЕТ НОРМАЛИЗУЕТ МЕТФОРМИН» – слоган, послуживший основой для названия генерического препарата метформина Дианормета (компания «Тева»). Препарат, эффективность которого доказана в исследованиях, проведенных ведущими специалистами на базах авторитетнейших медицинских учреждений, появился на фармацевтическом рынке Украины более 10 лет назад. Он широко применяется при СД 2 типа, метаболическом синдроме, синдроме поликистозных яичников. Существуют данные, свидетельствующие об актуальности расширения спектра показаний к применению. Дианормет включен в перечень лекарственных средств, которые могут закупаться медицинскими учреждениями за бюджетные средства.

Дианормет и Амапирид – это оптимальное сочетание хорошего профиля безопасности и высокой эффективности, европейское качество по разумной цене от компании «Тева».

Подготовила Ольга Радучич

37