

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015**

МЕТФОРМІН... — ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

**Сіофор® — переможець конкурсу Панацея
"Препарат року 2015"²**

 **Зменшує продукцію глюкози печінкою³**

 **Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³**

 **Покращує утилізацію глюкози
тканинами³**

 **Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³**

 **Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³**



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома. Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care, January 2015, Vol. 38 no., S140–S149.

2. Переможець в номінації «Препарат року» в АТС класі А10В Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі Панацея, panacea.ua.

3. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



А.В. Каминский, д.мед.н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев; **И.А. Киселева**, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Метформин или все же... метформин?

История, мифы, реальность, новые механизмы действия, плеiotропные эффекты и особенности применения

Несмотря на успехи, достигнутые в фармакологии и профилактической медицине, сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее актуальных медицинских проблем, обусловленной значительной распространенностью этого заболевания в мировой популяции. Согласно данным Международной диабетической федерации за 2015 г. частота зарегистрированных случаев СД среди украинских граждан в возрасте 20-79 лет составляет 3,45% при среднем уровне распространенности в Европе и мире 8%, что говорит либо о хорошем здоровье украинцев (что маловероятно), либо о неудовлетворительной и несвоевременной диагностике заболевания.

В терапии СД используют больше 10 групп сахароснижающих препаратов — как классических, применяющихся в течение многих десятилетий (инсулины, бигуаниды, производные сульфонилмочевины), так и новых (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа — ГПП-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа — ДПП-4, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы — SGLT2), которые обладают еще не до конца ясным механизмом действия и вызывают сомнения у исследователей относительно безопасности их долгосрочного применения. Среди такого широкого спектра лекарственных средств эксперты многих авторитетных профильных ассоциаций рекомендуют большинству пациентов с СД 2 типа в качестве базовой терапии метформин как наиболее оптимальный сахароснижающий препарат.

Как известно, метформин (метформина гидрохлорид) является представителем группы бигуанидов. Он улучшает углеводный обмен у пациентов с СД 2 типа или предиабетом, снижает базальный и постприандиальный уровни глюкозы в крови, способствует нормализации концентрации инсулина. Препарат обладает множеством положительных свойств, а его относительно незначительные недостатки с успехом корректируются клиницистами путем умелой терапевтической стратегии. Применение метформина позволяет снизить концентрацию глюкозы в крови на 20%, а содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — в среднем на 1,5% от исходного, что сопоставимо с эффектом производных сульфонилмочевины.

В настоящее время проводится ряд исследований с целью изучить кардио- и нейропротекторные свойства метформина, возможность использования препарата у женщин с гестационным диабетом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а также при неалкогольном стеатогепатозе и преждевременном половом созревании. Имеются данные о безопасности и пользе применения метформина у пациентов с циррозом печени, что обеспечивает повышение выживаемости.

Включение препаратов метформина в комбинированную схему терапии позволяет уменьшать вероятность микро- и макрососудистых осложнений СД и таким образом минимизировать возможные риски для здоровья.

Метформин включен в перечень жизненно важных лекарственных препаратов, утвержденный Всемирной организацией здравоохранения.

История препарата

Вещество метформин (диметилбигуанид) известно уже почти 100 лет — его впервые описали в 1922 г. Эмиль Вернер и Джеймс Белл. В 1929 г. ученые К.Н. Slotta и R. Tschesche обнаружили сахароснижающее действие метформина в эксперименте на кроликах, отметив, что его действие было наиболее выраженным в сравнении с таковым других изучавшихся бигуанидов.

Метформин был получен из козлятника лекарственного (лат. Galega officinalis — галега лекарственная, козья рута, французская сирень) — многолетнего травянистого растения семейства бобовых, которое с XVII века использовали в странах Западной Европы в качестве жаропонижающего, противоглистного и мочегонного средства, а также для облегчения симптомов диабета. Основным биологически активным веществом козлятника является галегин — алкалоид, природный аналог метформина.

Французский диабетолог Жан Стерн изучал сахароснижающие свойства галегина, сходного по структуре с метформином, и стал первым исследователем, который попытался применить метформин в лечении СД у человека. В 1957 г. он опубликовал результаты своих исследований.

В 50-х гг. прошлого века филиппинский врач Эусебио Гарсия применял метформин в лечении гриппа. Он отметил, что препарат уменьшает уровень глюкозы в крови до минимального физиологического уровня, нетоксичен. В 1954 г. польский фармаколог Януш Супневский описал способность метформина реализовывать противовирусное влияние на организм человека.

В 1958 г. первый препарат метформина поступил в продажу в Великобритании, затем он получил одобрение регуляторных органов Канады (1972) и США (1994) под названием Глюкофаг — «пожиратель глюкозы» (Bristol-Myers Squibb). С 1995 г. метформин стал доступен широкому кругу потребителей. Сегодня метформин находится в числе наиболее популярных и часто назначаемых средств

в лечении СД 2 типа, он представлен в продуктовом портфеле многих фармацевтических компаний.

Механизмы действия

Метформин снижает уровни глюкозы в крови натощак (базальная гликемия) и после приема пищи (постприандиальная гликемия). Он не стимулирует секрецию эндогенного инсулина, следовательно, не вызывает развития гипогликемии или гиперинсулинемии в отличие от других противодиабетических препаратов.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия метформина, достаточно сложны и остаются предметом научных дискуссий.

Метформин не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой. Данное средство реализует широкий спектр терапевтических эффектов (уменьшает концентрацию глюкозы и липидов в крови, характеризуется кардио-, нейро-, онко- и гепатопротекторной активностью и др.).

Подавление глюконеогенеза и гликогенолиза

Считается, что основной механизм действия метформина заключается в подавлении глюконеогенеза (образования глюкозы из молекул-предшественников в гепатоцитах) и гликогенолиза. У пациентов с СД 2 типа активность глюконеогенеза в 3 раза выше по сравнению с лицами с нормальным обменом глюкозы.

Снижение абсорбции глюкозы в кишечнике и гепатопротекторное действие

Метформин уменьшает всасывание глюкозы (примерно на 12%) и других простых углеводов (фруктозы, галактозы, маннозы) через кишечную стенку путем активации их метаболизма аналогично действию ингибиторов α-глюкозидазы. Поэтому у больных хроническим панкреатитом с нарушенной внешнесекреторной функцией, а также у пациентов, не соблюдающих предписанную им низкоуглеводную диету, процессы брожения в кишечнике протекают более активно, что сопровождается усиленным газообразованием и возможным послаблением стула. Следует предупреждать больных о возможности появления такой реакции и важности адекватного соблюдения диетических рекомендаций.

Метформин выводится из организма с мочой в неизменном виде, поэтому наличие патологии печени не сказывается на элиминации препарата. Он нейтрален в отношении печени, а миф о какой-либо гепатотоксичности метформина несостоятелен. С другой стороны, благодаря уменьшению абсорбции фруктозы и других простых углеводов их концентрация в крови снижается, что предотвращает трансформацию фруктозы в триглицериды, в первую очередь в гепатоцитах. Это препятствует дальнейшему прогрессированию стеатогепатоза (гепатопротекция), снижает накопление жира в печени, что позволяет применять метформин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

НАЖБП и СД 2 типа часто ассоциированы на фоне нескольких факторов риска — неправильного питания, воспаления и цитокиновой агрессии, а также внутриклеточного оксидативного стресса. Существующие рекомендации по лечению НАЖБП предусматривают снижение избыточной массы тела, соблюдение низкокалорийной диеты и выполнение физических упражнений. В качестве первой линии фармакотерапии у пациентов без СД используют витамин Е. Больным СД назначают терапию метформином без витамина Е, и эффективность такой терапии была подтверждена клинической практикой.

Имеется ряд доказательств химиопрофилактического воздействия метформина у больных СД с хроническими заболеваниями печени в отношении снижения уровня заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой и холангиокарциномой. Отмечены хороший профиль безопасности препарата и увеличение выживаемости пациентов с циррозом печени; терапия препаратами метформина целесообразна у больных СД в сочетании с патологией печени с целью предотвращения риска возникновения гепатоцеллюлярной карциномы.

Улучшение чувствительности к инсулину

У пациентов с СД 2 типа, предиабетом, избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом, у женщин с СПКЯ имеет место инсулинорезистентность

(снижение чувствительности клеточных рецепторов к действию инсулина), которая ассоциируется с сердечно-сосудистыми рисками. На фоне применения препаратов метформина происходит постепенное улучшение тканевой чувствительности к этому гормону, что способствует увеличению периферического поглощения глюкозы (путем активации и фосфорилирования глюкозных транспортеров GLUT-4), а также уменьшению многих рисков для здоровья, в том числе вероятности наступления фатальных сердечно-сосудистых катастроф.

Стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы

У больных СД 2 типа наблюдается снижение активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) — печеночного фермента, который играет важную роль в инсулиновой сигнальной системе, обеспечении клеточного энергетического баланса, метаболизме глюкозы и жиров в нормальных и атипичных клетках.

Назначение метформина таким больным активизирует цитозольную АМФК, благодаря чему ингибируется глюконеогенез в печени. Активация АМФК необходима также для увеличения экспрессии белка SHP, подавляющего экспрессию участвующих в глюконеогенезе фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы. Данный фермент участвует в синтезе GLUT-4 на плазматической мембране, в результате чего происходит инсулиннезависимое поглощение глюкозы.

Таким образом, АМФК блокирует высвобождение глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) гепатоцитами, способствует ее поглощению скелетными мышцами. Общий фармакологический эффект активации АМФК в печени включает в себя стимуляцию окисления жирных кислот с ингибированием синтеза холестерина и триглицеридов.

Влияние на инкретиновую систему

Инкретиновая система кишечника состоит из К-клеток двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел), а также L-клеток, диффузно рассредоточенных в дистальных отделах. К-клетки в ответ на поступившие питательные вещества (глюкозу и СЖК) синтезируют глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) — главный и мощный стимулятор L-клеток, которые секретируют проглюкагон, структурно схожие глюкагоноподобные пептиды (энтероглюкагон) 1 (ГПП-1) и 2 типа (ГПП-2). Ненасыщенные жирные кислоты оказались более мощными стимуляторами секреции инкретинов в сравнении с насыщенными.

С одной стороны, ГПП-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы — ПЖ (обеспечивает 70% выброса инсулина), а с другой — обеспечивает ряд дополнительных эффектов: снижает аппетит, тем самым способствуя уменьшению массы тела, и концентрацию лептина в крови. Кроме того, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона, подавляет глюконеогенез. Сразу же после поступления в кровотоки ГПП-1 начинается разрушаться (период полураспада составляет <2 мин) ферментом ДПП-4.

Следует учесть, что при СД 2 типа имеется прогрессирующее снижение секреции ГПП-1 и выраженный дефицит ГПП-2. Высокие уровни СЖК у таких больных индуцируют апоптоз различных типов клеток, в том числе ГПП-секретирующих, за счет активации перекисного окисления липидов.

Прием препаратов метформина значительно увеличивает циркулирующие уровни ГПП-1, хотя механизм такого действия пока неизвестен.

Особенности фармакокинетики препаратов метформина

В настоящее время доступны несколько разновидностей метформина:

- немедленного высвобождения (IR) — быстрая абсорбция в пищеварительном тракте, продолжительность действия <12 ч; давно и часто назначаемый; максимальная доза 2550–3000 мг/сут;
- продленного высвобождения (ER или XR) — пик через 4,2 ч; продолжительность действия <18–20 ч; в некоторой степени меньшая частота гастроинтестинальных побочных эффектов; максимальная доза 1500 мг/сут;
- замедленного высвобождения (DR) — новая форма препарата, отсутствующая в Украине; поздняя абсорбция в пищеварительном тракте; суточный профиль >24 ч; меньшая частота гастроинтестинальных побочных эффектов; улучшенная секреция ГПП-1; аналогичная эффективность при использовании более низких доз; меньшая системная экспозиция; лучшая безопасность при почечной недостаточности.

Продолжение на стр. 10.

А.В. Каминский, д.мед.н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев),
И.А. Киселева, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Метформин или все же... метформин?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Биодоступность метформина составляет 50-60% (натошак), а применение во время приема пищи или непосредственно после еды снижает концентрацию препарата на 40% и замедляет начало его действия на 35 мин. Поэтому, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета, для повышения эффективности метформин желательно применять до еды.

Однако суточный профиль пиковых концентраций метформина немедленного (при двукратном приеме) и пролонгированного (однократное использование) высвобождения — разный и показывает недостаточный уровень последнего спустя 18-20 ч для эффективного контроля гликемии.

Использование метформина при предиабете

Эффективность применения метформина оценивалась в таких клинических исследованиях, как UKPDS, BIGPRO 1, BIGPRO 1.2, DPS, Diabetes Prevention Program (DPP). После анализа результатов было установлено, что использование метформина у пациентов с предиабетом и неблагоприятным прогнозом позволяет уменьшить риск развития заболевания при условии соблюдения коррекции питания и правильно подобранных физических нагрузок.

Так, в ходе исследования DPP 3200 участников были рандомизированы на 3 группы для наблюдения на протяжении трех лет. Первая группа в качестве терапии получила плацебо, 2-я — метформин, а участники 3-й группы должны были пройти 16 корректирующих образ жизни занятий, в которые входили диетическое питание (цель — снижение массы тела на 7%) и физические нагрузки (не менее 150 мин в неделю). При оценке полученных результатов было выявлено, что риск развития СД в группе метформина был на 31% ниже (в группе модификации образа жизни — на 51% ниже).

Плейотропные эффекты метформина:

- снижает концентрацию триглицеридов, холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови;
- повышает окисление СЖК;
- улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа;
- кардиопротекция и улучшение функции эндотелия;
- противораковое действие.

Использование метформина при лечении синдрома поликистозных яичников

СПКЯ впервые описан врачами Штейном и Левенталем в 1935 г. В его основе лежат склерокистозные изменения яичников, возникшие по причине инсулинорезистентности, в том числе у женщин с нормальной массой тела. При этом активируется синтез андрогенов, что сопровождается заметным повышением их уровня в крови и появлением клинических симптомов гиперандрогении (акне, гипертрихоз и др.), а также блокадой их трансформации в эстрогены, что приводит к нарушению менструального цикла, ановуляторным циклам и бесплодию.

Метформин стали применять в лечении СПКЯ на рубеже 80-90-х гг. прошлого века, учитывая его способность влиять на инсулинорезистентность. Однако два крупных клинических рандомизированных контролируемых исследования, проведенные в 2000-х годах, не показали эффективности использования метформина в сравнении с плацебо. Сегодня метформин рекомендован пациенткам с СПКЯ при наличии предиабета или диабета. Большой Кокрановский обзор 27 рандомизированных клинических испытаний установил, что у пациенток с инсулинорезистентностью метформин может улучшать овуляцию и наступление беременности.

Гестационный диабет и метформин

Несколько обзоров и рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что метформин эффективен и безопасен в лечении гестационного диабета, в подавляющем количестве случаев развивающегося в результате нерационального питания, инсулинорезистентности, ожирения,

имевших место еще до беременности, и СД 2 типа, впервые выявленного при ее наступлении. В некоторых небольших исследованиях предполагается, что дети матерей, получавших метформин во время беременности (вместо инсулина), имеют лучшее здоровье в неонатальном периоде.

СД и рак

В процессе многолетних наблюдений установлено, что избыточный вес, несоблюдение здорового образа жизни, злоупотребление жирными мясными продуктами, особенно подвергшимися термической обработке, повышают вероятность развития онкопатологии. Риски возникновения рака различных локализаций значительно выше при СД 2 типа.

У больных СД наблюдается более высокий в сравнении с общей популяцией относительный риск (ОР) опухолей печени, ПЖ и эндометрия (в ≥2 раза), толстой и прямой кишки, грудных желез и мочевого пузыря (в 1,2-1,5 раза).

Несколько эпидемиологических исследований и испытаний по типу «случай-контроль» показали, что пациенты с СД, применяющие метформин, в меньшей степени подвержены риску развития рака по сравнению с больными, использующими другие сахароснижающие препараты. В частности, вероятность новообразований ПЖ на фоне приема метформина оказалась на 62% ниже при сопоставлении с таковой в группе плацебо; у пациентов, получавших инсулин или препараты сульфонилмочевины, риск развития онкопатологии был повышен в 5 и 2,5 раза соответственно.

Пик исследований онкопротекторных свойств метформина пришелся на 2005 год. Было показано, что использование препарата снижает уровень общей заболеваемости раком у больных СД на 23% по сравнению с пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины или инсулина в пределах КР 0,80 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65-0,98). Применение метформина снижает риск смерти от рака по сравнению с производными сульфонилмочевины или инсулина в пределах КР 0,80 (95% ДИ 0,65-0,98).

Другие исследования продемонстрировали, что терапия метформином связана со значительным снижением риска развития рака грудной железы, эндометрия, предстательной железы, толстого кишечника, в том числе колоректального, и др. Существует предположение, что указанная стратегия может благоприятно влиять на течение онкопатологии и улучшать прогноз.

В 2013 г. в США был опубликован консенсус AACE/ACE «Диабет и рак», где отмечено, что из всех групп сахароснижающих препаратов только метформин снижает онкологический риск, в то время как пиоглитазон и препараты инсулина независимо их увеличивают.

Ограничения при использовании препаратов метформина

Примерно у 10-20% больных СД применение метформина по разным причинам может быть ограничено (декомпенсация сердечной недостаточности, нарушение кислотно-щелочного равновесия) или невозможно (тяжелая нефропатия, индивидуальная непереносимость).

При использовании в терапевтических дозах (1700-2000 мг/день) метформин хорошо переносится в 80% случаев, обязательным условием является ограничение содержания в рационе простых углеводов (глюкозы, фруктозы и сахарозы). Дискомфорта удастся избежать при помощи титрования дозы препарата, начиная с низкой дозы 250-500 мг 1-2 р/день и постепенно, на протяжении одной-двух недель, увеличивая ее до необходимой, среднетерапевтической или максимально переносимой.

Диабетическая нефропатия

Нефропатия считается поздним микрососудистым осложнением СД. Как правило, первым проявлением поражения почек у пациентов с СД является альбуминурия, более поздним — снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Имеется несколько формул расчета и оценки СКФ, как новые, так и не рекомендованные, поскольку они уже устарели (Кокрофта-Голта и MDRD).

В 2009 г. в рекомендации были внесены изменения, а в практическую деятельность внедрена формула СКД-ЕРІ, используемая сегодня повсеместно, отличающаяся большей точностью в сравнении с MDRD при высоких значениях СКФ. Чрезвычайно удобны специальные калькуляторы для компьютеров и мобильных телефонов, особенно те, в которых подсчет СКФ ведется на основании рекомендаций Национального почечного фонда США (www.kidney.org). Снижение функции почек и печени увеличивает вероятность развития кетоацидоза и лактатацидоза (повышенного образования молочной кислоты) даже при отсутствии лекарственной терапии. У больных с СД такой риск исходно высокий и часто связан с основным заболеванием или сопутствующей патологией, сопровождающейся гипоксией (инфекциями, пневмонией, интоксикациями и др.), а не приемом метформина. В ряде случаев препарат может спровоцировать незначительное увеличение уровня лактата в крови. Содержание последнего можно контролировать с помощью лабораторных методов наряду с другими биохимическими показателями (лактат, глюкоза, рН, АЛТ, АСТ, креатинин и т. д.).

Допускают, что дисфункция почек может влиять на выведение метформина. В Великобритании (рекомендации NICE) наличие нарушений со стороны почек не является абсолютным противопоказанием к назначению метформина, если СКФ <60 мл/мин/1,73 м²; при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² прием препарата ограничивают; при <30 мл/мин/1,73 м² — запрещают.

Канадская диабетическая ассоциация регламентирует ограничения дозы метформина: ≤1700 мг/сут для пациентов с СКФ 60-90 мл/мин; <850 мг/сут — с СКФ 30-60 мл/мин. Ниже приводятся рекомендации из американского руководства (табл.).

Существует ряд исследований, показывающих клинические преимущества использования метформина у пациентов с нарушенной функцией почек. Так, в одном из исследований проанализированы данные пациентов с СД 2 типа (n=19 691). Частота летальных исходов в группе терапии метформином составила 6,3% (95% ДИ 5,2-7,4), в группе сравнения — 9,8% (95% ДИ 8,4-11,2). Очевидное преимущество наблюдалось у пациентов с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² (скорректированный ОР 0,64; 95% ДИ 0,48-0,86).

Риск повреждения почек при назначении ингибиторов SGLT2 заметно выше, чем в случае приема препаратов метформина. Летом 2016 г. в аннотациях к препаратам канаглифлозин и дапаглифлозин появилось предостережение FDA о возможном риске острого повреждения почек у больных СД 2 типа. Подтвержденное повреждение почек зарегистрировано у 30 пациентов, принимавших дапаглифлозин. Примерно у 50% из них нарушения возникли в 1-й месяц приема. В большинстве случаев состояние больных улучшилось после отмены препарата. Некоторые пациенты нуждались в госпитализации и диализе. На фоне приема ингибиторов SGLT2 зафиксированы случаи переломов и диабетического кетоацидоза.

Лактатацидоз

Лактатацидоз — повышение уровня лактата в крови вследствие его гиперпродукции или снижения элиминации — как клинический синдром был впервые описан W. Hucksabee в 1961 г. В норме содержание молочной кислоты в крови колеблется в пределах 0,5-2,2 ммоль/л, повышаясь при физических нагрузках, злоупотреблении алкоголем, гипоксии. Обычно при лактатацидозе уровень лактата >5 ммоль/л.

Следует отметить, что данные относительно возможности возникновения лактатацидоза у пациентов, принимающих метформин, носят достаточно противоречивый характер. Большинство из них подтверждают высокий уровень общей безопасности препарата и то, что частота развития лактатацидоза не отличается от таковой в общей популяции и среди больных СД, получавших другие сахароснижающие средства. Частота случаев лактатацидоза варьирует от 3 до 10 на 100 тыс. человека-лет. Высказываются предположения, что несколько повышена вероятность развития лактатацидоза у пациентов с ХБП, однако доказательная база недостаточна (рандомизированные контролируемые исследования с участием таких больных не проводились).

Выводы

- Метформин — препарат первой линии в терапии СД 2 типа — является наиболее часто назначаемым и имеющим большой потенциал сахароснижающим средством.
- Метформин может применяться с профилактической целью у пациентов с предиабетом.
- Наряду с сахароснижающим действием метформин обладает множеством плейотропных эффектов (кардио-, нейро-, гепато- и онкопротекторные).
- Метформин можно комбинировать практически со всеми классами сахароснижающих препаратов для потенцирования их положительных свойств и уменьшения потенциальных негативных проявлений.
- Метформин уменьшает всасывание простых углеводов, предотвращает превращение фруктозы в триглицериды, что указывает на целесообразность применения препарата у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и может способствовать повышению выживаемости пациентов с циррозом.
- Метформин обладает хорошим профилем безопасности, может использоваться у пациентов с СД и умеренным нарушением функции почек (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) при условии тщательного мониторинга лабораторных параметров и наблюдения.

Список литературы находится в редакции.

