

# Метформин в лечении СД 2 типа: особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией

**Сахарный диабет (СД) входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и преждевременной смертности (после атеросклероза и рака). По данным ВОЗ, диабет увеличивает смертность в 2-3 раза и существенно сокращает продолжительность жизни. В Украине, по состоянию на 2014 год, количество пациентов с СД достигло почти 1,2 млн человек.**

**В связи с длительным бессимптомным периодом заболевания и отсутствием эффективных программ скрининга у значительного количества больных уже на этапе диагностики СД имеется целый ряд осложнений и ассоциированных с диабетом сопутствующих заболеваний, что требует от врача более взвешенного подхода к составлению плана лечения.**

**Вопросы ведения пациентов с СД 2 типа и сочетанной патологией, а также особенности применения у них препарата первой линии – метформина – обсуждались в рамках круглого стола с участием ведущих экспертов Украины в области эндокринологии, кардиологии и нефрологии.**



**Главный внештатный специалист МЗ Украины по эндокринологии, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент**

**НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский** отметил основные свойства метформина и его ведущее место в современных схемах лечения СД 2 типа.

Профессор подчеркнул, что, согласно международным и национальным рекомендациям, метформин является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа, если нет противопоказаний к его применению. По мере прогрессирования заболевания к нему добавляются другие сахароснижающие средства. Прием метформина рекомендуется продолжать даже при назначении инсулинотерапии, поскольку препарат уменьшает инсулинорезистентность и, тем самым, позволяет сократить дозу инсулина.

Эффективность и профиль безопасности метформина хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж использовался в широкомасштабном клиническом исследовании UKPDS (1977-1997), в котором показал не только высокую сахароснижающую эффективность, но и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности в отличие от производных сульфонилмочевины и инсулина. С целью подтверждения этих данных в 2015 г. было начато широкомасштабное исследование GLINT (Glucose Lowering in Nondiabetic Hyperglycaemia Trial). В нем примут участие пациенты в возрасте 40 лет и старше с повышенным риском развития СД 2 типа (уровень HbA1c выше нормальных значений, однако недостаточно высоких, чтобы поставить диагноз сахарного диабета) и 10-летним сердечно-сосудистым риском не менее 20%. Около 12000 участников будут рандомизированы на две группы: одна будет принимать метформин, вторая – плацебо. Первичными сердечно-сосудистыми точками выбраны сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, вторичными – смертность от всех причин, новые случаи рака, впервые выявленный диабет. Исследование GLINT завершится в 2022 г. Ожидается, что его результаты подтвердят эффективность метформина в снижении риска развития СД 2 типа, сердечно-сосудистых осложнений и рака.

Профессор также отметил высокую сахароснижающую эффективность Глюкофажа, по которой он превосходит большинство препаратов для лечения СД 2 типа (снижение HbA1c в среднем на 1,5-2%). При этом метформин характеризуется низким риском развития гипогликемии, оказывает нейтральное влияние на массу тела или способствует ее снижению, имеет положительное влияние на липидный профиль.

Заслуживает внимания и тот факт, что эффективность метформина доказана и в профилактике СД 2 типа, хотя на сегодня преддиабет не является официальным показанием к его применению. Продолжают изучаться дополнительные плейотропные эффекты метформина – гиполипидемические, онкопротекторные и другие.

Что касается безопасности терапии, то риск развития лактатацидоза, которого ранее опасались врачи при назначении метформина, в действительности сопоставим с плацебо при условии, что препарат применяется с учетом противопоказаний. Риск этого осложнения повышен только при тяжелой почечной, сердечной или дыхательной недостаточности и алкоголизме.

Помимо противопоказаний препятствием к назначению метформина могут быть гастроинтестинальные побочные эффекты. Минимизировать риск их развития и выраженность помогает применение лекарственной формы метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж XR), которая была разработана в 2010 г. Таблетки Глюкофаж XR имеют двухслойную гелевую структуру, которая защищена патентом до 2019 г. Такая структура позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и снизить риск диспепсии в 2 раза, что увеличивает приверженность пациентов к проводимой терапии.



**Можно ли применять метформин у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и особенно сердечной недостаточностью? На этот вопрос ответила ведущий научный сотрудник отделения симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Анна Дмитриевна Радченко.**

Докладчик отметила высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности у больных СД, для снижения которых у пациентов с СД 2 типа одной только нормализации уровня глюкозы крови

недостаточно. Лечение таких больных должно быть комплексным и включать антигипертензивные, гиполипидемические, антиагрегантные и антидиабетические средства.

Влияние сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые исходы изучалось во многих крупных контролируемых клинических исследованиях, которые показали, что большинство препаратов для лечения СД 2 типа не оказывают значимого влияния на частоту развития макрососудистых осложнений, а некоторые и вовсе повышают ее. Таким образом перед врачами сегодня стоит задача выбирать те сахароснижающие средства, которые, как минимум, не увеличивают сердечно-сосудистый риск.

Метформин является тем препаратом, который показал способность уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений. Так, к окончанию основного этапа исследования UKPDS в группе метформина риск инфаркта миокарда был ниже на 39%, а коронарной смерти на 50% по сравнению с группой контроля.

Положительное влияние метформина на сердечно-сосудистые исходы опосредовано не только снижением уровня глюкозы крови, но и другими его эффектами. Так, например, метформин снижает инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, что уменьшает сердечно-сосудистый риск, обусловленный метаболическим синдромом. Известно, что метформин стабилизирует или снижает массу тела, а уменьшение висцерального жира способствует повышению чувствительности к инсулину. Установлено и положительное влияние метформина на липидный профиль – снижение уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, небольшое повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Метформин не влияет на артериальное давление (АД) или, по некоторым данным, незначительно снижает его. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства метформина способствуют угнетению атерогенеза. Также, метформин снижает уровень тромбогенных факторов и, соответственно, способствует уменьшению риска тромбоэмболических осложнений (Н.И. Горбенко, М.Ю. Горшунская, 2005).

Таким образом, метформин целесообразно применять у пациентов с СД 2 типа, в том числе и при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако отдельного внимания требуют пациенты с сердечной недостаточностью (СН), которая, с одной стороны, часто встречается у больных СД и, с другой стороны, значительно

осложняет течение диабета, поскольку, как показали некоторые исследования, жесткий контроль гликемии увеличивает риск неблагоприятных исходов при СН. Таким пациентам следует назначать препараты с минимальным риском гипогликемии и избегать применения сахароснижающих средств, которые усугубляют течение СН (розиглитазон, некоторые ингибиторы дипептидилпептидазы-4).

Долгое время СН была противопоказанием к применению метформина из-за возможного развития лактоацидоза, однако в последние годы это положение было пересмотрено, поскольку в ряде клинических исследований метформин увеличивал показатели выживаемости у пациентов с СН, снижал риск развития новых случаев СН и сердечно-сосудистую смертность. Так, в исследовании M.R. MacDonald et al. (2010) метформин обеспечил сокращение риска смерти у пациентов с СН на 35%, превзойдя по этому показателю бета-адреноблокаторы. По результатам недавнего мета-анализа D.T. Eurich et al. (2015) было установлено, что терапия метформином у пациентов с СН приводила к снижению на 15% частоты госпитализаций и на 14% общей смертности.

В итоге, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологии, метформин противопоказан только пациентам с декомпенсированной СН или тем, у которых помимо этого есть тяжелая почечная или печеночная недостаточность. По мнению экспертов Агентства по контролю качества продуктов питания и лекарств (FDA) США, риск лактатацидоза повышен не у всех пациентов с СН, а только при декомпенсированной СН, особенно, при нестабильном или остром состоянии пациента, когда высок риск гипоперфузии и развития гипоксии. Пациентам с СД 2 типа и стабильной хронической сердечной недостаточностью можно назначать метформин (согласно инструкции, утвержденной в августе 2015 г. в Украине для оригинального препарата метформина Глюкофаж).

Также Анна Дмитриевна Радченко рассказала об основных принципах коррекции других факторов сердечно-сосудистого риска при СД. Докладчик подчеркнула, что согласно результатам клинических исследований, именно антигипертензивная, а не сахароснижающая, терапия вносит наибольший вклад в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Для контроля АД у этой категории пациентов требуется, как правило, комбинированная терапия с обязательным (при отсутствии противопоказаний) включением в схему лечения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (особенно при наличии макроальбуминурии). Перспективным является применение нового и, согласно данным имеющихся исследований, самого эффективного в снижении АД блокатора рецепторов ангиотензина II азилсартана (Эдарби). Помимо блокаторов ренин-ангиотензиновой системы схема антигипертензивной терапии может включать диуретики, назначение

Продолжение на стр. 20.

## Метформин в ліченні СД 2 типу: особливості застосування у пацієнтів з супутніми патологіями

Продолжение. Начало на стр. 19.

которых корректируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, бета-адреноблокаторы (преимущественно показанные для лечения СН с более благоприятным гликемическим профилем), антагонисты кальция (преимущественно недигидропиридиновые, которые могут уменьшать микроальбуминурию). Целевой уровень АД у пациентов с СД отличается в разных руководствах – менее 140/80-90 мм рт.ст. или менее 130/80 мм рт.ст. Преимущество более жесткого контроля АД не доказаны, однако у молодых пациентов без серьезной сопутствующей патологии желательнее достигать более низких показателей.

Не менее важную роль в снижении кардиоваскулярного риска играет гиполлипидемическая терапия. С целью коррекции дислипидемии пациентам с СД обязательно назначают статины. Также, согласно современным рекомендациям, их использование показано лицам с СД даже без нарушений липидного обмена при очень высоком кардиоваскулярном риске, который определяется наличием сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе или возрастом старше 40 лет в сочетании с другими факторами риска (семейный анамнез, артериальная гипертензия, курение, альбуминурия). Комбинация статинов с фибратами, как и назначение фибратов в монотерапии, при СД не целесообразно, за исключением случаев, когда у пациентов наблюдается высокий уровень триглицеридов.

Антитромбоцитарная терапия, прежде всего назначение ацетилсалициловой кислоты (Кардиомагнил), также показана для первичной профилактики при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске (в частности больным СД мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет при наличии хотя бы одного фактора кардиоваскулярного риска) и обязательно для вторичной профилактики после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф.



**Заведуючий кафедрой нефрології і печечно-заместительної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Дмитрій Дмитрійович Іванов** розповів про особливості застосування метформіну у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Професор акцентував увагу на тому, що приблизно в половині випадків причиною хронічної хвороби нирок є СД, а порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет в свою чергу підвищує ризик серцево-сосудистих ускладнень. Таким чином функція нирок у хворих на СД повинна бути в фокусі уваги не тільки нефрологів, але й ендокринологів і кардіологів.

Надійшли контроль глікемії дозволяє знизити ризик розвитку мікросудинних ускладнень, включаючи діабетичну нефропатію, однак найбільш важливою роллю в запобіганні або уникненні прогресування вже наявної діабетичної хвороби нирок грає саме контроль АД.

Основою антигіпертензивної терапії у хворих на СД і хронічної хвороби нирок повинні бути препарати з ренопротекторним ефектом – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину. Крім того, при необхідності додають інші препарати для лікування артеріальної гіпертензії – моксонідин, леркандипін, торасемід і інші.

Сахароснижуюча терапія при захворюванні нирок має свої особливості. По мірі погіршення функції нирок дозу більшості препаратів необхідно коригувати (за виключенням піоглітазона, гліквідона, лінагліптіну), а деякі на пізніх стадіях хронічної хвороби нирок і взагалі протипоказані.

Метформин може успішно і безпечно застосовуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок (за виключенням тяжкої ниркової недостатності), однак необхідно моніторити функцію нирок і коригувати дозу в залежності від рівня кліренсу креатиніну.

Згідно з новими рекомендаціями Європейської асоціації нефрологів, метформин можна застосовувати навіть у пацієнтів з швидкою клубочковою фільтрацією 30-45 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>, знизив дозу до 500 мг. Що стосується українських реалій, то в 2015 г. для оригінального препарату метформіну Глюкофаж була зареєстрована нова інструкція, згідно з якою дозволено його застосування у пацієнтів з СД 2 типу і помірною хронічною недостатністю (кліренс креатиніну > 45 мл/мін):

- більше 60 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – метформин застосовується без обмежень;
- 45-60 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – дозу необхідно знизити до 1000 мг/сут;
- менше 45 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – метформин не рекомендується застосовувати.

Підводячи висновки виступу експерта, можна зробити наступні висновки:

- виходячи з наявних сьогодні доказательств, метформин зменшує ризик серцево-сосудистих ускладнень і тому є препаратом першого вибору для лікування СД 2 типу при відсутності протипоказань до його застосування.
- застосування Глюкофажа дозволено при стабільній хронічній серцевій недостатності за виключенням тяжкої, гострої, декомпенсованої СН.
- застосування Глюкофажа дозволено при хронічній нирковій недостатності, за виключенням тяжкої (кліренс креатиніну менше 45 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>). При помірно хронічній нирковій недостатності (кліренс креатиніну 59-45 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>) дозу метформіну необхідно коригувати.

Підготувала **Наталія Мищенко**

UA/DIAB/1115/0006



## Репродуктивне здоров'я молоді: ендокринологічні аспекти

**Ендокринна система відіграє дуже важливу роль у формуванні репродуктивного здоров'я, а ендокринні розлади, у свою чергу, часто призводять до порушень статевих розв'язків, безпліддя, несприятливих акушерських та неонатальних наслідків. Цю цікаву тему було розглянуто на науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді. Ендокринологічні аспекти», присвяченій 100-річчю з дня народження професора Раїси Іванівни Малихіної. Конференція об'єднала лікарів різних спеціальностей: акушерів-гінекологів, ендокринологів, дитячих гінекологів, генетиків, нутриціологів. Ми пропонуємо читачам короткий огляд деяких доповідей з цієї конференції, що можуть бути найбільш цікавими для ендокринологів.**



**Керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова** розповіла про сучасні підходи до діагностики та лікування затримки

статевого розвитку (ЗСР) та передчасного статевого дозрівання (ПСД).

Професор зазначила, що про ЗСР свідчить відсутність статевих ознак попри паспортний вік дитини, що більший на 2,5 стандартних відхилення (SD) за середній вік початку пубертату в цій популяції. Про ЗСР зазвичай говорять, якщо у віці 13-14 років у хлопчиків об'єм яєчок менше 4 мл, а у дівчаток відсутні телархе (розвиток молочних залоз). ЗСР зустрічається з частотою 2-14% та у 80% випадків супроводжується затримкою росту.

Найчастіше ЗСР має спадковий характер (70-80% випадків). Серед інших причин ЗСР слід назвати патологію вагітності та пологів у матері, хронічні захворювання (гепатит, панкреатит, целиація, хвороба Крона, муковісцидоз, хвороба Іценка-Кушинга, соматотропна недостатність, інфекції тощо), тривале лікування кортикостероїдами, екзогенно-конституційне ожиріння, несприятливі соціальні умови, недостатнє харчування, нервово-анорексія, стрес, надмірні фізичні навантаження, підвищений вміст важких металів у воді та продуктах харчування.

З метою підтвердження наявності ЗСР та виявлення її причини збирають сімейний анамнез, проводять детальне клінічне обстеження з особливою увагою на ендокринологічні показники (зріст, маса тіла тощо), визначення кісткового віку, лабораторні дослідження. Необхідним є визначення концентрації гонадотропінів (фолікулолістимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів), пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоїдних гормонів, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), гормону росту, інсуліноподібного фактора росту, статевих стероїдів (тестостерону, естрадіолу). Важливу роль відіграє проведення діагностичних проб із хоріонічним гонадотропіном, кломіфеном. З метою виключення хромосомних аномалій у дівчаток із затримкою росту на фоні ЗСР і у хлопчиків зі знизеним об'ємом яєчок та підвищеним рівнем гонадотропінів проводять каріотипування. Допоміжну роль відіграють методи візуалізації, зокрема магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Основним завданням лікування ЗСР слід вважати досягнення ендокринного статусу, що максимально відповідає нормальному статевому розвитку. Для індукції пубертату у дівчаток використовують трансдермальне введення естрогенів, у хлопчиків – тестостерон з коротким

строком дії з подальшим переходом на андрогени тривалої дії.

ПСД називають появу деяких або всіх статевих ознак у дівчаток до 8 років та у хлопчиків до 9 років. Значно частіше зустрічається у дівчаток (10:1). ПСД може бути істинним (церебральним, зумовленим передчасною активацією секреції гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) гіпоталамусом) та хибним (периферичним, зумовленим стероїдсекретуючою пухлиною статевих, надниркових залоз, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз).

Діагностика ПСД включає: з'ясування сімейного анамнезу, клінічний огляд з особливою увагою на аускологічні показники та неврологічну симптоматику, визначення кісткового віку, співвідношення ЛГ/ФСГ, пролактину, ТТГ, тиреоїдних гормонів, ДГЕА-С, гормону росту, 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), статевих стероїдів, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх статевих органів, МРТ. Проба з триптореліном (синтетичним аналогом ГнРГ) дозволяє диференціювати центральне та периферичне ПСД.

Трипторелін використовують і для лікування центрального ПСД. Цей препарат виключає процес статевого дозрівання шляхом пригнічення секреції ЛГ та ФСГ і, відповідно, статевих стероїдів. Трипторелін показаний за таких умов:

- підтвердження гонадотропінзалежної (центральної) форми захворювання;
- швидке прогресування симптомів (кістковий вік на 2 та більше років перевищує номінальний, пришвидшення росту більше ніж на 2SD за минулий рік);
- менархе у дівчаток до 7 років та об'єм яєчок більше 8 мл у хлопчиків до 8 років.

Цільовий рівень ЛГ при лікуванні триптореліном – менше 3 Од/л. Закінчують лікування в 11 років.

Доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук **Олександр Максимович Приступок** розповів про вроджену дисфункцію кори надниркових залоз (ВДКН), що є однією з причин порушень репродуктивної здатності жінок.



Він нагадав, що ВДКН є генетично зумовленим захворюванням з аутосомно-рецесивним шляхом успадкування, що розвивається внаслідок порушень гідроксилування стероїдів у циклі продукції гормонів надниркових залоз (кортизолу,

альдостерону) з утворенням надлишку андрогенів. На сьогодні зареєстровано понад 180 мутацій гена CYP21A2, які можуть спричинити виникнення цього синдрому.

Класична форма ВДКН зазвичай маніфестує одразу після народження симптомами втрати солі та/чи порушеннями статевого



# НОВІ ГРАНІ в терапії ЦД 2 типу

Розширення можливостей  
застосування у пацієнтів  
із супутніми:

- стабільною ХСН<sup>1</sup>
- ХХН (I, II та IIIA)<sup>1</sup>



## Глюкофаж

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>2</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>3</sup>



## Глюкофаж

- Ефективний контроль глікемії при одноразовому застосуванні на добу<sup>4</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>5, 6</sup>



**Коротка інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR.** Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до гіпоглікемії. Метформін діє 3 шляхами: призводить до зниження вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогенолізу та глікогенолізу; поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок підвищення чутливості до інсуліну; затримує всмоктування глюкози у кишківнику. Показання. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень (особливо у хворих з надмірною масою тіла), як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном у дорослих або дітей більше 10 років. Побічні реакції. Нудота, блювання, діарея, біль у животі, погіршення апетиту, порушення смаку, лактатацидоз. Категорія відпуску: за рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03, №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте с.а.с., Франція; Мерк, СЛ, Іспанія; Мерк КгаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. 2. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 3. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 4. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 5. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua