



S. Ali, V. Fonseca

# Обзор данных по метформину: в фокусе метформин пролонгированного высвобождения

**Метформин – сахароснижающее средство, которое уже более полувека широко используется в клинической практике для лечения сахарного диабета (СД). Этот препарат безопасен и эффективен в качестве монотерапии, а также может быть назначен в комбинации с любым другим средством для лечения СД. Кроме того, его применение является экономически эффективным методом терапии, способствует снижению веса или по крайней мере не вызывает его увеличения. На фоне лечения метформином отмечается более низкая частота гипогликемических состояний по сравнению с производными сульфонилмочевины и инсулином. И, наконец, метформин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, а также предупреждает развитие некоторых видов рака, что показано в ряде исследований. Цель данного обзора – не только сфокусировать внимание на истории создания, химической структуре, фармакокинетике, клинической эффективности и безопасности метформина, но и обратить внимание на тот факт, что метформин пролонгированного высвобождения (XR) характеризуется сопоставимой клинической эффективностью и метаболическими преимуществами, но при этом обеспечивает улучшение комплайенса и сокращение частоты побочных эффектов по сравнению с обычной формой метформина (J. Levy et al., 2010). В настоящей статье приводятся результаты сравнения метформина XR и IR (немедленного высвобождения), в том числе в отношении влияния на липидный спектр крови и частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). (В Украине метформин XR представлен оригинальным препаратом компании Takeda Глюкофаж XR. – Прим. ред.)**

## Фармакокинетика метформина

После приема внутрь метформин всасывается преимущественно в тонком кишечнике с участием механизма активного поглощения. Показано, что при лечении метформином важную роль в утилизации глюкозы играет слизистая оболочка кишечника.

Полимерная матрица метформина XR обеспечивает задержку препарата в желудке на длительный период и его медленное высвобождение в верхнем отделе ЖКТ, где он лучше всего всасывается.

После абсорбции метформин не связывается с белками плазмы. Пик концентрации обычной формы метформина в плазме крови после приема первой дозы препарата наблюдается через 3 ч, затем она быстро снижается, как после перорального приема, так и после внутривенного введения. Однако метформин выделяется с мочой еще в течение длительного времени, и в результате конечный период полувыведения составляет 20 ч. Максимальная концентрация метформина XR в плазме крови наблюдается через 7-8 ч после приема препарата.

Средний период полувыведения метформина у здоровых добровольцев с хорошей функцией почек составляет 5 ч. Исследование, проведенное у больных СД с незначительным нарушением функции почек, показало сопоставимый период полувыведения – примерно 5,7 ч (Y. Hong et al., 2008). Элиминация метформина обеспечивается исключительно почками. Основным механизмом элиминации – активная канальцевая секреция, при этом почечный клиренс метформина в 5 раз превышает клиренс креатинина.

## Механизм действия

СД 2 типа характеризуется наличием гипергликемии натощак и/или после приема пищи вследствие сочетания таких факторов, как резистентность к инсулину и недостаточная его секреция. При этом заболевании отмечается усиление глюконеогенеза в печени, обусловленное резистентностью гепатоцитов к инсулину и, соответственно, нарушением инсулинопосредованного механизма подавления глюконеогенеза, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи.

Было предложено несколько вероятных механизмов сахароснижающего действия метформина, однако истинный механизм все еще остается предметом обсуждения. Хорошо известно, что метформин подавляет глюконеогенез в печени посредством косвенного влияния на пируваткиназу. Поглощение метформина в гепатоцитах происходит при участии

органических катионных транспортеров (ОКТ)1.

В эксперименте с изолированными гепатоцитами голодавших крыс применение метформина приводило к снижению внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ, что способствовало повышению активности пируваткиназы. Эти данные подтверждают влияние препарата на окислительное фосфорилирование в митохондриях и, как следствие, ингибирование им глюконеогенеза в печени. Метформин в терапевтических концентрациях действует синергично с инсулином в отношении подавления глюконеогенеза в печени, обеспечивая дополнительное ингибирование на 10-14% по сравнению с применением только инсулина.

Метформин также играет важную роль в регуляции секреции инкретинов. Для лечения СД 2 типа в настоящее время используются агонисты ГПП-1, а метформин продемонстрировал способность повышать уровень ГПП-1 в сыворотке крови. Исследования, целью которых было определить основные механизмы влияния метформина на секрецию ГПП-1, показали, что воздействие на клетки крыс метформином повышает уровень ГПП-1, однако при этом не влияет на плазменную активность фермента ДПП-4, разрушающего ГПП-1.

## Клиническая эффективность

Метформин широко используется во всем мире и рекомендован Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) в качестве препарата первой линии для лечения СД 2 типа при отсутствии противопоказаний к его применению. Метформин доказал свою эффективность в улучшении гликемического контроля у пациентов с СД. Он обеспечивает снижение HbA<sub>1c</sub> на 1-1,5%, при этом сахароснижающий эффект зависит от дозы и продолжительности лечения. Терапия метформином также обеспечивает снижение веса у лиц с исходно повышенным индексом массы тела.

## Сравнение метформина с плацебо

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) стало первым исследованием, показавшим улучшение клинических исходов при применении метформина у больных СД. В группе пациентов, получавших метформин, было отмечено достоверное снижение частоты любых связанных с диабетом неблагоприятных

событий на 32%, смерти, обусловленной СД, – на 42%, инфаркта миокарда – на 39%, а также не достигшее статистической достоверности сокращение частоты микрососудистых осложнений на 29% и смертности от всех причин – на 36%. Анализ, проведенный через 10 лет, показал, что метформин обеспечил гликемический контроль, сопоставимый с таковым производных сульфонилмочевины и инсулина, но при этом значительно реже вызывал гипогликемию. Таким образом, метформин зарекомендовал себя как эффективное средство для улучшения контроля гликемии, обладающее такими дополнительными преимуществами, как отсутствие прибавки массы тела и низкий риск гипогликемии. В ходе исследования также было доказано, что жесткий контроль гликемии обеспечивает сокращение риска развития хронических диабетических осложнений и смертности от них.

Данные систематического обзора и метаанализа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что на фоне приема метформина наблюдается снижение уровня гликемии натощак на 19%, печеночной инсулинорезистентности – на 6% и эндогенной продукции глюкозы – на 18% по сравнению с плацебо.

В масштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) оценивали эффективность терапии розиглитазоном, метформином и глибенкламидом. Согласно полученным результатам целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% достигли 36% пациентов, получавших метформин, по сравнению с 26% в группе глибенкламида. Частота случаев вторичной неэффективности монотерапии, которая определялась как уровень гликемии натощак >180 мг/дл, за 5-летний период наблюдения составила 21% в группе метформина и 34% в группе глибенкламида.

Метформин продемонстрировал способность достоверно снижать уровень глюкозы в плазме натощак и HbA<sub>1c</sub> от 0,6 до 2% в зависимости от принимаемой дозы.

В двух двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях в группе метформина XR большее количество пациентов достигло уровня HbA<sub>1c</sub> 7% по сравнению с плацебо. Так, через 12 нед терапии уровень HbA<sub>1c</sub> 7% наблюдался у 29 и 14% пациентов соответственно, через 24 нед – 36 и 10%. Снижение HbA<sub>1c</sub> при применении различных доз метформина XR один раз в сутки составило: 500 мг – 0,6%, 1000 мг – 0,7%, 1500 мг – 1,0%, 2000 мг – 1,0%.

## Комбинированная терапия

Прогрессивное ухудшение гликемического контроля, которое отмечается при СД 2 типа, требует усиления терапии с добавлением других сахароснижающих средств для поддержания хорошего гликемического контроля. В UKPDS только 45% пациентов, получавших метформин, смогли сохранить контроль гликемии в течение 3 лет. Точно так же в исследовании ADOPT лишь 36% пациентов, получавших метформин, удалось сохранить контроль гликемии в течение 4 лет.

**Метформин и препараты сульфонилмочевины.** Если, несмотря на изменение образа жизни и прием метформина, гликемический контроль остается субоптимальным, ADA рекомендует назначение дополнительной терапии для достижения целевых уровней гликемии. Так, для достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub> к метформину могут быть добавлены производные сульфонилмочевины. Метаанализ 6 исследований показал снижение уровня HbA<sub>1c</sub> примерно на 1% при добавлении препарата сульфонилмочевины к максимальной дозе метформина.

**Метформин и препараты с инкретиновым эффектом.** В клинической практике также назначают комбинацию метформина и препаратов с инкретиновым эффектом, в частности ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1. Преимуществами такой схемы терапии по сравнению с комбинацией препаратов сульфонилмочевины и метформина являются низкий риск развития гипогликемии и отсутствие увеличения массы тела. Фермент ДПП-4 отвечает за разрушение инкретинов ГПП-1 и ГИП, следовательно, лечение ингибиторами ДПП-4 приводит к повышению уровня ГПП-1 и ГИП в плазме крови, что в свою очередь обеспечивает глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение постприандиальной секреции глюкогона. Комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина обеспечивает снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,6-1%. Если исходно уровень HbA<sub>1c</sub> умеренно повышен, то стартовое лечение комбинацией метформина и ингибитора ДПП-4 может оказывать аддитивный эффект и привести к более чем 2% снижению этого показателя.

## Приверженность к терапии при применении метформина XR

Пациенты с СД 2 типа обычно имеют сопутствующие заболевания в анамнезе и принимают еще несколько препаратов, помимо средств для лечения диабета. В отношении СД 1 и 2 типа было показано, что поддержание хорошего гликемического контроля снижает риск развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии. В то же время в исследовании, посвященном изучению приверженности пациентов к терапии сахароснижающими средствами, была отмечена положительная корреляция между уровнем HbA<sub>1c</sub> и частотой дозирования противодиабетических препаратов. Только у 46% больных зафиксирован оптимальный показатель приверженности к терапии пероральными сахароснижающими препаратами, при этом разница в уровне HbA<sub>1c</sub> между группами с хорошим и неудовлетворительным

Продолжение на стр. 10.





S. Ali, V. Fonseca

## Обзор данных по метформину: в фокусе метформин пролонгированного высвобождения

Продолжение. Начало на стр. 9.

комплаенсом составила 1,4%. Гастроинтестинальные побочные эффекты, обусловленные применением метформина, могут оказывать негативное влияние на качество жизни, связанное с состоянием здоровья, что приводит к ухудшению комплаенса и неудовлетворительному контролю гликемии. Кроме того, необходимо учитывать, что метформин IR рекомендуется принимать от 2 до 3 раз в день. Однократный прием в сутки метформина XR упрощает схему лечения, повышает комплаенс и, как следствие, улучшает гликемический контроль, что в итоге способствует снижению риска развития отдаленных осложнений диабета.

### Сравнение метформина XR и обычной формы метформина (ОФМ)

Эффективность и безопасность метформина XR в сравнении с ОФМ изучены в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Пациенты с недавно выявленным СД 2 типа, которым ранее были рекомендованы диета, физические упражнения или пероральные сахароснижающие препараты, были рандомизированы для терапии метформин XR или ОФМ в течение 24 нед. Отмечено более существенное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при применении метформина XR 2000 мг/сут (-1,06%) по сравнению с ОФМ (-0,36) (98,4% доверительный интервал от -0,65 до -0,06). Частота побочных эффектов была сопоставимой, однако в группе метформина XR меньшее количество пациентов досрочно прекратили прием препарата по сравнению с группой ОФМ. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании среднее изменение HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня на 12-й и 24-й неделе лечения было сопоставимым при применении ОФМ и метформина XR.

### Влияние на липидный профиль

Основной причиной смерти больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые события. В целом около 70-75% пациентов с СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых осложнений, у них в 3-5 раз повышен риск развития инфаркта миокарда. Увеличение риска возникновения сердечно-сосудистой патологии у таких больных обусловлено дислипидемией, которая часто встречается у данной категории лиц. В то же время метформин показал благоприятное влияние на липидный профиль крови, что подтверждено в ряде исследований. По сравнению с плацебо метформин обеспечивает статистически значимое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности. Концентрация триглицеридов снижалась на 10-20%, вероятно, вследствие улучшения гликемического контроля. Сравнение влияния метформина XR и ОФМ на липидный профиль показало отсутствие клинически значимых различий по воздействию на уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности.

### Влияние метформина на сердечно-сосудистый риск

СД 2 типа ассоциируется с рядом нарушений в системе свертывания крови, которые приводят к повышению прокоагуляционных свойств крови и возрастанию риска сердечно-сосудистых осложнений.

При СД 2 типа происходит повышение уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена первого типа, что увеличивает риск атеротромбоза. Возможно, кардиопротекторный эффект метформина в определенной степени связан с его влиянием на систему свертывания крови, функцию тромбоцитов, фибринолиз. Было показано, что лечение метформином сопровождается снижением уровня фибриногена, факторов свертывания VII и XIII, а также агрегации тромбоцитов. Метформин обладает также вазопротекторным действием за счет снижения активности воспалительного процесса путем уменьшения уровня С-реактивного протеина. Не было отмечено изменение уровня С-реактивного белка при переводе пациентов с ОФМ на метформин XR.

Хроническая гипергликемия играет важную роль в патогенезе атеросклероза, а также приводит к повышенному образованию продуктов избыточного гликозилирования, которые оказывают негативное влияние на эндотелий. Метформин непосредственно связывается с продуктами гликозилирования и снижает их концентрацию в крови, что может способствовать замедлению развития атеросклероза. Кроме того, гипергликемия повышает количество молекул эндотелиальной адгезии и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток эндотелия, что обуславливает прогрессирование атеросклероза. В исследовании Matsumoto et al. было показано, что применение метформина может способствовать уменьшению толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с СД 2 типа, однако ввиду краткосрочности исследования и небольшого количества участвовавших в нем пациентов не удалось установить механизм, обеспечивающий данный эффект препарата.

Таким образом, кардиопротекторное действие метформина обусловлено не только его сахароснижающими свойствами, но и вышеупомянутымиплейотропными эффектами, благодаря чему метформин является препаратом первой линии в терапии СД 2 типа.

### Метформин и рак

На сегодняшний день имеются доказательства того, что метформин обладает противоопухолевым эффектом. Это свойство препарата было обнаружено в эпидемиологических исследованиях. Так, Bowker et al. показали снижение смертности от рака у пациентов, принимавших метформин, по сравнению с теми, кто применял производные сульфонилмочевины. В другом исследовании по типу «случай-контроль» наблюдалось 23% уменьшение риска развития рака на фоне терапии метформином по сравнению с пациентами, которым назначали препараты сульфонилмочевины. Активация АМФК метформином не только приводит к снижению уровня глюкозы крови, но и подавляет злокачественное перерождение клеток и замедляет рост раковых клеток. В обсервационном когортном исследовании, в котором осуществляли анализ национального ракового реестра, частота рака у лиц, применявших метформин, составила 7,3% по сравнению с 11,6% у лиц, принимавших другие сахароснижающие средства. Это в очередной раз подтвердило, что применение

	ОФМ, %	XR, %
<b>Частота гастроинтестинальных побочных эффектов при приеме 1500 мг ОФМ и XR</b>		
Диарея	10,4	8,3
Тошнота	8,2	3,9
<b>Досрочное прекращение приема метформина в первую неделю терапии</b>		
в связи с диареей	1,2	0
в связи с тошнотой	1,7	0
<b>Частота гастроинтестинальных побочных эффектов при приеме ОФМ и через 6 мес после перевода на метформин XR</b>		
Диарея	58	14
Тошнота	18	6

метформина может снижать риск развития рака. Также была продемонстрирована способность метформина уменьшать уровень смертности от рака. Несмотря на то что эти эффекты подтверждены в эпидемиологических исследованиях, испытаниях in vitro и экспериментальных работах на животных, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят понять механизмы антинеопластических свойств метформина.

В перечисленных исследованиях применялась стандартная лекарственная форма метформина, однако, по мнению авторов статьи, метформин XR обладает сопоставимыми свойствами относительно профилактики рака.

### Безопасность и переносимость

#### Желудочно-кишечные побочные эффекты

Наиболее распространенными побочными эффектами метформина являются гастроинтестинальные расстройства, включающие боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, нарушения вкуса и потерю аппетита. Нежелательные явления со стороны ЖКТ возникают у 20% пациентов, принимающих метформин. Диарея вызвана нарушением поглощения желчных кислот. Отмечена более высокая частота тошноты при применении ОФМ по сравнению с метформином XR. Прекращение лечения по причине гастроинтестинальных побочных эффектов также наблюдается чаще на фоне терапии ОФМ, чем метформином XR (табл.). Снижение частоты побочных явлений со стороны ЖКТ при использовании метформина XR улучшает приверженность к лечению.

#### Лактацидоз

Развитие лактацидоза является наиболее серьезным риском при применении метформина. По данным статистики, частота этого побочного эффекта варьирует от <0,01 до 0,09 случая на 1000 пациенто-лет лечения, а риск смерти от лактацидоза составляет 0,015 на 1000 пациенто-лет. Высокая концентрация метформина в печени повышает анаэробный метаболизм глюкозы, что приводит к увеличению уровня лактата, а также может уменьшать утилизацию лактата. Поэтому метформин следует применять с осторожностью у больных с риском развития гипоксии, в частности при таких состояниях, как сердечная недостаточность, сепсис, печеночная недостаточность, и на фоне употребления алкоголя. Не обнаружено никакой корреляции между уровнем лактата в крови и концентрацией метформина. Большинство случаев лактацидоза зафиксировано у пациентов с наличием противопоказаний к применению метформина, в частности почечной недостаточности.

Частота лактацидоза при СД 2 типа независимо от назначенной терапии составляет от 0,097 до 0,167, что сравнимо с соответствующим показателем при приеме метформина, следовательно, применение метформина может быть случайным фактором. В связи с этим

считается, что использование метформина ассоциируется с развитием лактацидоза, только если его назначают критически больным пациентам, у которых такое патологическое состояние является следствием их основного гипоксического состояния.

### Экспертное мнение

Метформин используется в клинической практике на протяжении более 50 лет. Он является основой лечения и препаратом первой линии для пациентов с СД 2 типа, применяется как в качестве монотерапии на начальных стадиях заболевания, так и в комбинации с любыми другими сахароснижающими средствами на более поздних стадиях диабета. Препарат способствует снижению риска как микро-, так и макрососудистых осложнений СД. Кардиопротекторные преимущества метформина обусловлены его многофакторным влиянием на тромбозомболический процесс. Он также уменьшает влияние факторов риска, включая инсулинорезистентность, гиперлипидемию и ожирение. Кроме того, метформин снижает сердечно-сосудистую смертность и характеризуется меньшим риском развития гипогликемии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и инсулином.

Метформин экономически эффективен и широкодоступен. Это хороший выбор для тучных пациентов, так как терапия метформином может способствовать снижению массы тела или, в крайнем случае, быть нейтральной в отношении веса. Серьезные нежелательные явления встречаются редко, они предсказуемы и предотвратимы, если следовать инструкции по применению.

Независимо от стартовой терапии у пациентов с СД 2 типа с течением времени отмечается прогрессирующее ухудшение контроля гликемии. Если у больных определяется гипергликемия, несмотря на монотерапию метформином, к этому препарату можно безопасно добавлять любые другие пероральные сахароснижающие средства или инсулин с целью сохранения контроля гликемии.

Существуют две основные проблемы при применении ОФМ – гастроинтестинальные побочные эффекты и необходимость частого приема в течение суток. Обе эти проблемы могут быть решены путем применения метформина XR. Метформин XR продемонстрировал меньшую частоту гастроинтестинальных побочных эффектов и принимается один раз в сутки. Приверженность к такому режиму терапии лучше, так как не требуется частый прием препарата. И хотя метформин XR менее изучен, авторы считают, что он имеет такие же преимущества, как и ОФМ, но обладает улучшенной переносимостью при меньшей кратности приема.

Expert Opin Pharmacother. 2012 Aug; 13(12): 1797-805.

Сокращенный перевод с англ.  
Наталья Мищенко