

Метформин – испытание временем

Автор: Кондратьева

Л.В.¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №1» ДЗ г. Москвы
Регулярные выпуски «РМЖ» №27 от 17.12.2007

В этом году вся мировая медицинская общественность отмечает юбилейную дату – 50-летие начала применения метформина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. Этому знаменательному событию была посвящена юбилейная конференция в рамках Европейского конгресса по сахарному диабету, состоявшегося в Амстердаме в сентябре 2007 года. К настоящему времени накоплен колоссальный научный и практический опыт по использованию этого поистине уникального препарата. Поэтому хотелось бы вспомнить основные этапы становления применения метформина в клинической практике.

История бигуанидов – производных гуанидина – уходит в далекое прошлое. Еще в Средние века для лечения больных сахарным диабетом использовали экстракт из корня французской сирени. Препарат *Galega officinalis* содержал вещество гуанидин, действие которого было направлено на уменьшение клинических симптомов сахарного диабета (рис. 1).

В 20-х годах XX столетия появились первые искусственно синтезированные препараты – Сипталин А и В, однако из-за гепатотоксичности они не нашли широкого применения. В 1957 году фармацевтический рынок пополнился сразу тремя препаратами из группы бигуанидов: фенформин, буформин и метформин. Однако применение фенформина и буформина у больных сахарным диабетом сопровождалось развитием выраженного лактатацидоза с высокой частотой летальных исходов, в связи с чем препараты долго не продержались в клинической практике. Метформин выдержал испытание временем и, шаг за шагом, отстаивая свои научно-практические позиции, занял лидирующее место в лечении сахарного диабета 2 типа. Это очень важно, поскольку прогнозы по увеличению количества больных крайне неутешительны. К 2025 году, как полагают, сахарным диабетом будет страдать 7% населения мира. Причем сахарный диабет 2 типа, по прогнозам ученых, составит 92–97%.

В патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД-2) основополагающая роль отводится двум патофизиологическим дефектам – инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Инсулинорезистентность играет существенную роль не только в патогенезе СД-2, но и метаболического синдрома, ассоциируясь со всеми его проявлениями (рис. 2). Инсулинорезистентность, как известно, сопровождается гиперинсулинемией, являющейся независимым фактором риска ишемической болезни сердца.

Основное действие метформина направлено на устранение инсулинорезистентности печени и периферических тканей. В печени метформин снижает процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также подавляет окисление свободных жирных кислот (СЖК) и липидов.

Исследованиями последних установлено, что метформин (Глюкофаж) не только повышает аффинность инсулиновых рецепторов и изменяет их конформацию, но и стимулирует рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. Метформин усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β -субъединицы. Параллельно с этим усиливаются и такие эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию собственных транспортеров глюкозы из внутриклеточного пула на плазматическую мембрану. Все эти процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Следует подчеркнуть, что этот механизм метформина служит одним из важнейших составляющих звеньев антигипергликемического действия препарата. Под воздействием метформина улучшается транспорт глюкозы белками-переносчиками GLUT-1 и GLUT-4. Антигипергликемический эффект метформина связан с его особенностями накопления и действия в кишечнике, которые в значительной степени отличаются от таковых в печени, мышечной и жировой тканях. Концентрация метформина в ткани кишки,

превышающая в 1000 раз концентрацию препарата в плазме, способствует замедлению всасывания глюкозы и повышает скорость ее метаболизма в кишечнике. В ткани кишки глюкоза быстро подвергается анаэробному гликолизу. Под влиянием метформина гликемия после приема пищи снижается на 20–45%. Таким образом, метформин способствует сглаживанию пиков постпрандиальной гипергликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно–сосудистых заболеваний.

Недавно проведенные исследования показали, что метформин оказывает положительное влияние на окислительный стресс. Согласно последним научным данным, препарат может либо непосредственно перехватывать свободные радикалы, либо опосредованно уменьшать их содержание за счет торможения внутриклеточного формирования супероксидного радикала (O_2^-), основным источником которого является окисление НАДФН оксидазой.

Патогенез СД–2 сопряжен с хронически повышенной продукцией глюкозы печенью, особенно в ночные часы, что является причиной возникновения гипергликемии натощак.

Метформин, как было установлено, обладает уникальной способностью снижать продукцию глюкозы печенью посредством повышения чувствительности клеток печени к инсулину, снижения глюконеогенеза и гликогенолиза, что обеспечивает нормализацию тощакового уровня глюкозы. Следует отметить, что метформин способствует инсулин–индуцированному подавлению глюконеогенеза из таких предшественников, как лактат, пируват, глицерол, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. Снижение аппетита при регулярном приеме метформина ведет к уменьшению потребления пищи, а следовательно, проявлению двух немаловажных аспектов его действия. Один из них сопряжен со снижением концентрации глюкозы в крови, а другой – с уменьшением массы тела больного, а значит, степени ожирения, которая является одним из важнейших факторов инсулинорезистентности. Наряду с благоприятным влиянием на углеводный обмен, метформин оказывает аналогичное воздействие и на метаболизм липидов. Еще 30 лет назад было обнаружено, что метформин в значительной степени уменьшает выраженность атероматоза, вызванного скармливанием холестерина кроликам, при этом на уровень гиперхолестеринемии препарат не оказывал влияния. Под влиянием метформина уменьшается абсорбция жира из желудочно–кишечного тракта и циркулирующих липидов в плазме крови, а также уменьшается отложение жира в печени, наряду с повышением гликогеноза. Исследованиями последних лет убедительно доказано, что метформин снижает содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Особенностью его действия является способность снижать окисление липидов и содержание в крови свободных жирных кислот, приводя к ингибированию повышенной активности цикла Рэндалла. Далее нам хотелось бы обратить внимание на рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA). Учитывая, что дислипидемия у больных СД–2 начинает формироваться задолго до манифестации заболевания, ADA рекомендует проводить скрининг на наличие дислипидемии в момент установления диагноза сахарного диабета. При отсутствии дислипидемии повторный скрининг следует проводить ежегодно. У пациентов в группе низкого риска развития сердечно–сосудистых заболеваний повторное исследование липидного спектра проводится 1 раз в 2 года. Многочисленные научные исследования в области профилактики атеросклероза и сахарного диабета убедительно показали, что чем ниже удастся у пациентов поддерживать уровень ЛПНП и ТГ и выше концентрацию ЛПВП, тем значительно ниже вероятность развития тяжелых сердечно–сосудистых осложнений (табл. 1).

Настоящим триумфом стали результаты, полученные в рамках Проспективного британского исследования (UKPDS) в 1998 г. В отличие от других сахароснижающих препаратов, метформин снижал риск сосудистых осложнений сахарного диабета на 32%, летальных исходов, сопряженных с сахарным диабетом, на 42%, общую смертность на 36%, инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%, причем все эти клинические эффекты не были связаны с улучшением контроля гликемии.

Кроме того, применение метформина уменьшало число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения (рис. 3). Эти наблюдения позволили предположить, что помимо сахаропонижающих свойств метформин обладает дополнительным защитным эффектом в отношении кардиоваскулярных осложнений. Прежде всего этот эффект ассоциируют со способностью препарата снижать инсулинорезистентность, а также с его благоприятным действием на метаболизм липидов, внутриклеточное содержание Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоцитов, функцию эндотелия, свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов. В опытах на изолированном сердце стрептозоцин–диабетических крыс метформин повышал выход внутриклеточных ионов Ca^{2+} из кардиомиоцитов

после систолы и устранял диабетическую дисфункцию миокарда, являющуюся основой диабетической кардиомиопатии. J. Rep и соавт. показали, что метформин оказывает протективное влияние на миоциты желудочков сердца. В последующем многочисленные научные исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на систему гемостаза (снижение уровня ингибитора активатора плазминогена и фактора Виллебрандта, снижение концентрации фибриногена, увеличение концентрации активатора плазминогена, повышение фибринолитической активности). В недавно проведенных исследованиях выявлено, что метформин непосредственно влияет на структуру фибрина и уменьшает агрегацию тромбоцитов (факторы, играющие важную роль в тромбозе артерий). Сегодня метформин по праву можно назвать препаратом антиатерогенного действия (рис. 4, 5).

Следующим этапом по применению метформина и расширению границ его действия стало исследование, получившее название Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program), проведенное в США в 2002 году. В рамках этого исследования убедительно показано, что лечение метформином (Глюкофажем) может эффективно и безопасно замедлять или предотвращать развитие сахарного диабета на 31% у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе, получавших Глюкофаж в дозе 850 мг два раза в сутки. По данным Koehler с соавт. установлено, что нарушенная гликемия натощак (НГН) повышает риск развития сахарного диабета в 2,4 раза; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – в 2,7 раза, а одномоментное выявление у пациента НГН и НТГ увеличивает риск развития СД-2 в 9,9 раза. В связи с этим возникает необходимость в максимально ранней верификации и лечении предиабета (НГН и НТГ). Очень важно подчеркнуть, что в недавних рекомендациях Американская диабетическая ассоциация рекомендовала использовать для лечения НГН и НТГ только метформин. Следует также отметить, что в этом же, 2002 году, Национальный институт здоровья и клинических исследований (National Institute of Health and Clinical Excellence) рекомендует препарат в качестве терапии первой линии у пациентов, страдающих ожирением, а также в виде комбинированного лечения пациентов с нормальной массой тела. В последующем Международная федерация сахарного диабета (IDF) поддержала эти рекомендации. Сегодня мы хорошо знаем и понимаем, что краеугольным камнем лечения пациентов с СД-2, равно как и метаболическим синдромом, служит модификация образа жизни. В то же время мы прекрасно понимаем, что большинству пациентов справиться с этой задачей на долговременный срок не представляется возможным. Модификация стиля жизни действительно дает быстрый эффект по снижению веса, что очень важно для таких пациентов. Однако спустя некоторое время все возвращается к исходному уровню или даже его превосходит, что диктует необходимость назначения медикаментозной терапии. С этой позиции значимым этапом в плане расширения границ действия метформина явилась разработка Согласованного Постановления Американской диабетической ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета, согласно которому пациентам с впервые установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа одновременно с изменением стиля жизни рекомендуется назначать метформин (при отсутствии специальных противопоказаний). Назначение именно метформина продиктовано его благоприятным влиянием на гликемию, отсутствием прибавки массы тела и эпизодов гипогликемии (рис. 6). Следует заметить, что, по мнению многих ученых, назначение метформина пациентам с СД-2 и/или метаболическим синдромом не должно ассоциироваться только с индексом массы тела. Известно, что некоторые пациенты с выраженным ожирением не всегда имеют инсулинорезистентность, а пациенты с меньшей массой тела, наоборот, резистентны к инсулину. Учитывая это обстоятельство, считают, что метформин целесообразно назначать пациентам как с сахарным диабетом 2 типа, так и с метаболическим синдромом независимо от массы тела.

Особо следует подчеркнуть, что в настоящее время метформин (Глюкофаж) является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

Как известно, инсулинорезистентность является одним из значимых компонентов и патогенетической ветвью синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Применение метформина у женщин со СПЯ оказывало положительное влияние на многие составляющие метаболического синдрома и, уменьшая резистентность, индуцировало овуляцию.

Лечение метформином начинают с дозы 500 мг в сутки в последний прием пищи (после ужина или непосредственно перед сном). Максимальная доза препарата может составлять 2,5–3 г несколько раз в сутки. Назначение сразу большой дозы метформина может вызвать развитие диспептических явлений, в частности металлический вкус во рту, тошноту. Возможно, это связано с процессом брожения и метеоризма из-за замедления всасывания углеводов из кишечника, в последующие несколько дней все эти неприятные явления самостоятельно исчезают. Поэтому дозу метформина лучше титровать. Первые 5–7 дней начальная доза должна составлять 500 мг 1 или 2 раза в сутки, далее при необходимости

дозу увеличивают до 850–1000 мг 2 раза в сутки. Препарат назначается в качестве монотерапии, а при неудовлетворительном контроле процессов метаболизма на максимальной суточной дозе 2000 мг, добавляют препараты сульфонилмочевины или инсулин.

Одним из основных побочных эффектов бигуанидов является лактатацидоз, однако статистический риск этого грозного осложнения на фоне лечения метформином крайне невелик и составляет около 0,03 на 1000 пациентов в год. Необходимо подчеркнуть, что все эти случаи за последние 10 лет обусловлены, главным образом, нарушением приема препарата. Научными исследованиями показано, что взаимосвязи между дозой препарата и развитием лактатацидоза не наблюдается. Противопоказаниями к назначению метформина являются: нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин., концентрация креатинина в крови >132 ммоль/л у мужчин и >123 ммоль/л у женщин); гипоксические состояния любой этиологии; злоупотребление алкоголем.

Несмотря на то, что сердечная недостаточность является официальным противопоказанием для назначения метформина, согласно докладу, опубликованному в США в 2003 году, врачи нередко назначают метформин пациентам с сердечной недостаточностью. Ретроспективное исследование, включающее 16417 пациентов, показало, что метформин не только не повышал летальность у пожилых пациентов с СД-2 и сердечной недостаточностью, но напротив, улучшал клинические исходы. Для окончательного решения вопроса о возможном использовании метформина у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью, о его пользе или вреде необходимы широкомасштабные проспективные исследования.

В настоящее время, как мы видим, показания для применения метформина во многом расширены. Значимость метформина сегодня бесспорно выше, чем 50 лет назад. Возможно, изучены не все аспекты его воздействия на организм. Тем не менее в настоящее время можно с большой уверенностью говорить о том, что метформин обладает неоспоримой способностью как лечить, так и противостоять развитию и прогрессированию СД-2, его осложнений, а также сердечно-сосудистых заболеваний.



Рис. 1. Galega officinalis

Таблица 1. Целевые параметры липидов, соответствующие низкому сердечно-сосудистому риску в соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями по профилактике атеросклероза у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и сахарного диабета

Липиды	ммоль/л
Общий холестерин	4,5
Холестерин ЛПНП	2,5
Триглицериды	1,7
Холестерин ЛПВП	Мужчины > 1,0 Женщины > 1,2

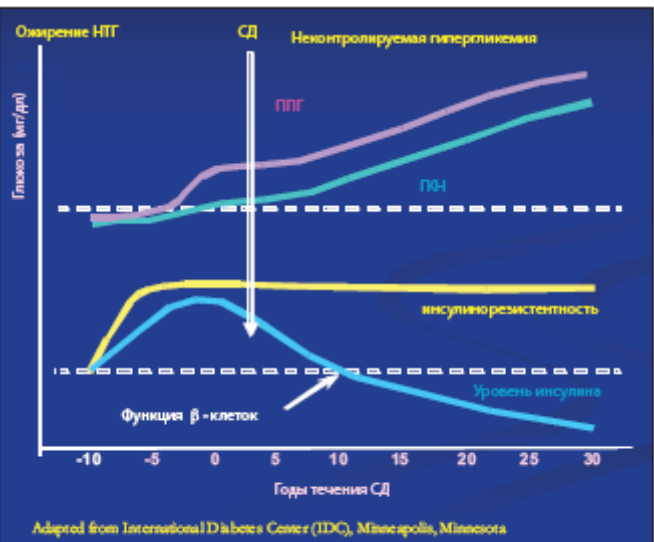


Рис. 2. Развитие сахарного диабета 2 типа

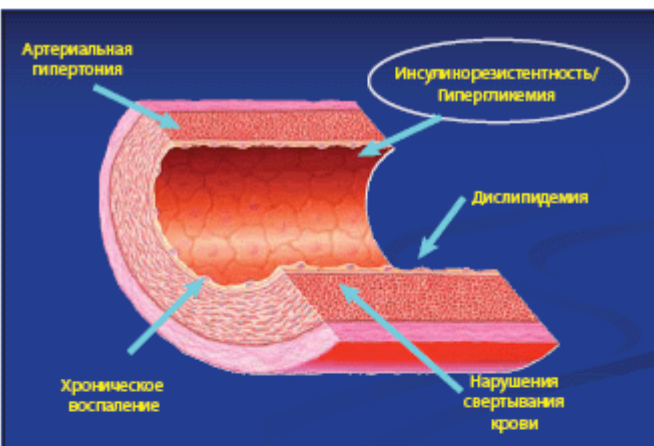


Рис. 4. Повреждение сосудов/эндотелия при сахарном диабете 2 типа

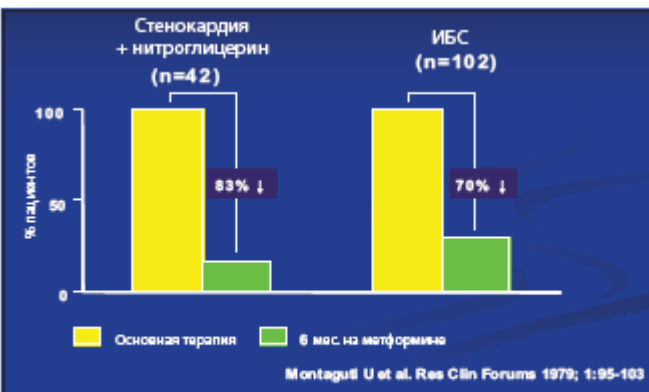
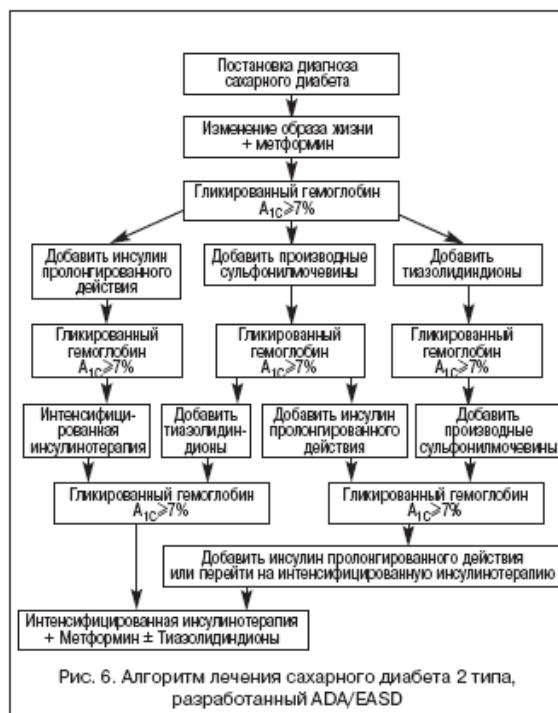


Рис. 3. Влияние метформина на динамику сердечно-сосудистых заболеваний

Действие	Потенциальный эффект
↓ оксидативного стресса	↓ апоптоза, оксидативного повреждения
↓ образования конечных продуктов гликирования	↓ воспаления, оксидативного стресса, апоптоза
↓ экспрессии молекул адгезии	↓ атерогенеза
↓ моноциты → макрофаги	↓ атерогенеза
↓ захвата липидов макрофагами	↓ атерогенеза
улучшение микроциркуляции	↑ скорости кровотока и питания

Kunukulasuriya R et al. Diabetes 1999; 48 SupplA315; Beisswenger P et al. Diabetes Metab 2003;29:659-5-103; Pavlovic D et al. Diabetes Obes Metab 2000;2:251-6; Mampuru JC et al. Diabetes Metab 2003;29:6571-6. Wiemspurger NF et al. Diabetes Metab 2003;29:6577-87

Рис. 5. Антиатерогенный эффект метформина



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа сахарный диабет. М., 2002.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
3. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета, М.: Медпрактика, 2000.
4. UKPDS Study Organization "Intensive Blood Glucose control with Sulphonylureas or Insulin compared with Conventional treatment and risk complications in patients with Type 2 (UKPDS 33)" Lancet 1998; 352:837–853.
5. Diabetes Prevention Program Research Group "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin" N Engl. J Med 2002, 346: 393–403.
6. Wiernsperger N "Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes", Diabetes Metab, 1999.Vol/ 25,p/ 110–127/.
7. Edelman S.V.? Henry R.R. Diagnosis and management of type II diabetes, 1998, PCI; 7: Oral agents/.
8. Cusi K., De Fronzo R.A., Metformin: a review of its metabolic effect, Diabetes Rev., 1998,6, 89–131.
9. Bailey C,Campbell W., Metformin – The Gold Standrd. A Scientific Handbook, 2007.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metformin_ispytanie_vremenem/#ixzz6D3tSqxj5