Метформин. Настоящее и будущее известного препарата

Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», м. Киев

Резюме. В статье представлены современные рекомендации и будущие возможные перспективы использования метформина в лечении сахарного диабета 2 типа, описаны эффекты препарата, позволившие ему занять одно из основных мест в терапии, профилактике и лечении осложнений СД-2 типа.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, противоопухолевый эффект, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников.

В качестве лекарственного препарата бигуаниды используются в медицинской практике с 50-х годов прошлого столетия, то есть более 60 лет. А если быть более точным, то история применения бигуанидов берет начало еще в Средних веках, когда для лечения сахарного диабета использовали растение Galega officinalis (французская лилия). В начале XIX века из этого растения был выделен алкалоид галегин, однако в чистом виде он оказался очень токсичным. В 1918–1920 гг. на его основе были разработаны первые лекарственные препараты – производные гуанидина – бигуаниды. Впоследствии, из-за открытия инсулина, попытки лечить сахарный диабет бигуанидами отошли на второй план. Бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) были внедрены в клиническую практику только в 1957–1958 гг. вслед за производными сульфонилмочевины I генерации. Первым препаратом этой группы был фенформин, однако в связи с выраженным побочным эффектом – развитием лактацидоза – он был запрещен к применению. Буформин, обладающий относительно слабым гипогликемическим действием и опасностью развития лактацидоза, также был снят с производства. В настоящее время из группы бигуанидов применяется только метформин. В настоящее время этот препарат является одним из самых назначаемых при лечении сахарного диабета (СД) 2 типа [1-3].

Метформин обладает целым рядом свойств, позволивших ему занять лидирующее место в лечении пациентов с нарушением углеводного обмена, поскольку он отвечает всем требованиям, предъявляемым к пероральным сахароснижающим препаратам:

- клиническая эффективность метформина доказана в многочисленных исследованиях;
- препарат имеет дополнительные неантигипергликемические (непрямые) эффекты, которые могут снизить риск осложнений СД;
- безопасен;
- хорошо переносится;
- прост в использовании;
- имеет низкую стоимость.

Хорошо известно, что метформин, применяемый в виде монотерапии, обладает сахароснижающей способностью, равной эффективности основных групп сахароснижающих препаратов. Комбинация метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином значительно расширяет возможности достижения целевых уровней гликемии у больных СД-2 типа.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что метформин снижает HbA1c на 0,6-2,4%. Такой разброс данных связан с исходным уровнем гликемии до начала лечения метформином – чем выше показатели гликемии до начала лечения, тем больший процент снижения HbA1c мы можем ожидать. Доказано, что эффективность терапии метформином не зависит от возраста, массы тела, продолжительности сахарного диабета, уровня инсулина и С-пептида крови. При выборе препарата для лечения больного СД-2, особенно с избыточной массой тела, всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у этой категории больных.

В Украине зарегистрирован Глюкофаж XR - метформин с пролонгированным высвобождением. Благодаря особой структуре таблетки Глюкофаж XR характеризуется лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и возможностью однократного приема.

Метформин обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов

Применение метформина для первичной профилактики СД

Первичная профилактика СД подразумевает применение комплекса мер, включая изменение образа жизни и лекарственную терапию у лиц, относящихся к группе риска. В первую очередь к этой группе относятся лица, имеющие предиабет (нарушенная гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе). Опубликованы результаты нескольких проспективных исследований (BIGPRO, DPS, DPP), в которых изучали эффективность метформина у пациентов с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе. Так, в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД-2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, особенно у лиц с индексом массы тела более 25, имеющих высокий риск развития СД. Показано, что у этой категории больных назначение метформина в дозе 850 мг дважды в сутки сопровождалось снижением риска развития СД-2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии [4].

Внепанкреатические эффекты метформина

Влияние на жировой обмен

Метформин обладает целым рядом не антигипергликемических метаболических эффектов, включая влияние на жировой обмен. Известно, что повышенная концентрация свободных жирных кислот (СЖК), лежащая в основе формирования инсулинорезистентности, оказывает токсическое действие на уровне бета-клеток, обуславливая липотоксичность. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируватдегидрогеназы, а также нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. В экспериментальных работах показано, что метформин обладает способностью снижать на 10-30% окисление СЖК [5]. Снижая концентрацию СЖК, он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина. На уровне жировой ткани метформин снижает окисление СЖК, усиливая их реэстерификацию и подавляя липолиз. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов (на 10-20%) и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП. Снижение поступления СЖК в печень, уменьшение синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождается уменьшением жировой инфильтрации печени. Таким образом, снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также обладает протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикронов и их остатков в постпрандиальный период [6,7].

Кардиопротективные эффекты метформина

Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие составляющие метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) также являются существенными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии. В классическом исследовании по лечению СД-2 – UKPDS (United

Kingdom Prospective Diabetes Study) улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины незначительно влияло на снижение общей смертности или смертности от СД (7 и 20% соответственно), на снижение частоты развития инфаркта миокарда (21%). Значительно более выраженным положительным эффектом обладал метформин (Глюкофаж), снижая общую смертность, смертность от СД или инфаркта на 36, 42 и 39 % соответственно [8].

Объяснением полученным данным может служить то, что наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [9]. Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена. Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира. Важно отметить, что in vitro метформин обладает антиатеросклеротическим действием, воздействуя на ранние стадии развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды [10]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [11]. Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза [12]. Кроме того, метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [13]. Таким образом, метформин обладает не только антигипергликемизирующим действием, но и влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющихся у большинства больных СД-2 типа.

Применение препарата Глюкофаж снижало относительный риск развития любого сердечно-сосудистого осложнения более чем на 20%, смертельных исходов на 60%, ИМ почти на 70%

Применение метформина для лечения СД-2 типа у детей и подростков

Нельзя забывать о и том, что неуклонно растет доля пациентов детского и подросткового возраста, страдающих СД-2 типа. Естественно, что у детей и подростков нормализация углеводного обмена должна быть произведена как можно быстрее с целью уменьшения вероятности развития поздних осложнений заболевания в еще молодом возрасте. Кроме того, дополнительным неблагоприятным фактором, вносящим вклад в развитие СД-2 типа у детей и подростков, наряду с классическими (высококалорийное питание, ожирение, низкая физическая активность, генетические факторы и т. п.), является собственно физиологическая (пубертатная) инсулинорезистентность. И в данной ситуации метформин нашел свое применение как препарат, основным механизмом действия которого является снижение инсулинорезистентности. В настоящее время препарат рекомендован для использования у подростков и детей старше 10 лет с СД-2 типа в Европе и США в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином; максимальная доза составляет 2 000 мг/сутки.

Возможные перспективы применения метформина

Применение метформина при проведении интервенционного лечения ИБС

Обсуждается очень интересная и перспективная возможность целенаправленного применения метформина при проведении интервенционного лечения ишемической болезни сердца у больных СД.

Исследование PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes) еще раз подтвердило существование кардиопротективной активности метформина у больных СД-2 с клинически выраженной ИБС или наличием кардиальных факторов риска. В этом исследовании ретроспективно оценили частоту сердечно-сосудистых событий у больных СД-2, получавших метформин

(Глюкофаж) по сравнению с группой пациентов, не получавших такого лечения. Оказалось, что применение метформина (Глюкофаж) снижало относительный риск развития любого сердечно-сосудистого осложнения более чем на 20%, смертельных исходов на 60%, ИМ почти на 70% [14]. Это исследование показало, что для пациентов с СД-2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями использование метформина дает преимущество при проведении интервенционного лечения ИБС. Известно, что результаты реваскуляризации коронарных сосудов сердца у больных СД-2 хуже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена, и после операции по восстановлению просвета коронарных сосудов возможно возобновление симптомов ИБС через короткий промежуток времени. Объясняется это тем, что у больных СД-2 почти в 50% процентов случаев восстановление кровотока в коронарных сосудах не сопровождается полноценным улучшением состояния миокарда, что напрямую связано с нарушением микроциркуляции и наличием микроангиопатии. Во многом именно поэтому после удачного восстановления просвета крупных коронарных сосудов у больных СД более часто сохраняются или через более короткое время вновь появляются клинические признаки ИБС: стенокардия, нарушения ритма сердца, признаки сердечной недостаточности. Вот почему результаты исследования PRESTO привлекли к себе пристальное внимание. Такой благоприятный эффект метформина можно связать с его недавно обнаруженной способностью уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно при постишемической реперфузии, и, что особенно интересно, данная способность метформина проявляется как при наличии сахарного диабета, так и в его отсутствие [12]. Конечно, одного исследования мало для формирования рекомендаций по применению метформина у пациентов, нуждающихся в проведении реваскуляризационных процедур, и необходимо еще не одно исследование, подтверждающее результаты PRESTO. Но если результаты этого исследования подтвердятся, то возможности применения метформина могут значительно расшириться.

Применение метформина при хронической сердечной недостаточности

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД-2 типа и ХСН. Согласно результатам ряда работ, показано, что у лиц с начальными стадиями ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты, учитывая и такие потенциально неблагоприятные факторы, как гликемический контроль, функция почек, избыточный вес и артериальная гипертензия [15,16].

С другой стороны, при назначении метформина лицам с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности необходимо помнить о том, что при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40% применение метформина противопоказано.

Противоопухолевый эффект метформина

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение частоты онкологических заболеваний среди пациентов, получающих метформин. При анализе данных выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстой кишки и поджелудочной железы, однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез [17].

Аналогичные результаты были получены и во многих из последующих исследований. Называемые цифры снижения риска развития онкологических заболеваний были очень высоки – до 50%. В статье, опубликованной в журнале Cancer Prevention Research, ученые из Университета Макгилла (McGill University) и Монреальского университета сообщают о сделанном ими неожиданном открытии: они установили, что метформин снижает частоту клеточных мутаций и предотвращает накопление повреждений ДНК. Исследование, проведенное в сотрудничестве с лабораторией доктора Герардо Фербейра (Gerardo Ferbeyre) (кафедра биохимии Монреальского университета), предполагает, что метформин уменьшает повреждение ДНК за счет снижения уровня активных форм кислорода [13].

Метформин и синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников является проблемой 5–10% женщин репродуктивного возрас-

та и одной из наиболее частых причин бесплодия. Кроме того, он ассоциируется с риском кардиоваскулярных и онкогенных осложнений в силу выраженной инсулинорезистентности. Согласно данным исследований, при применении метформина у этой категории пациенток отмечается снижение уровня тестостерона, андростендиона, дигидроэпиандростеронсульфата в сыворотке крови по сравнению с плацебо. В настоящее время метформин не входит в международные стандарты оказания медицинской помощи при данном заболевании из-за все еще недостаточной и неоднозначной доказательной базы, однако убедительные результаты проведенных клинических исследований привели к тому, что в отдельных странах Европы и США в последние годы появились собственные рекомендации по назначению метформина пациенткам с синдромом поликистозных яичников, особенно женщинам с ожирением и клиническими проявлениями инсулинорезистентности.

Применение метформина при неалкогольной жировой болезни печени

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД-2 типа, ожирения. Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличия постоянной гепатомегалии при условии исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием НАЖБП является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Применение метформина в качестве препарата, уменьшающего резистентность периферических тканей к инсулину, является патогенетически оправданным, поскольку именно метформин в большей степени улучшает чувствительность к инсулину на уровне печени [7].

В заключение необходимо отметить, что метформин является одним из старейших препаратов, многие его свойства давно и хорошо изучены, что дало ему право сегодня занять лидирующую позицию в лечении СД-2 типа. Тем не менее, клинические и экспериментальные исследования свойств метформина продолжаются, и, возможно, завтра мы узнаем о новых перспективах применения «старого» препарата.

Литература

1. Lefebvre P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J. C.N. Wiley. 2007. P1.
2. De Fronzo R.A. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007 P. 37.
3. Campbell I.W., Ritz P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007 P. 77–88.
4. Diabetes Prevention Program Research group. N Engl J Med 2002; 346: 393–403.

5.-17.*

Метформін. Сьогодення та майбутнє відомого препарату

Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті представлені сучасні рекомендації та майбутні можливі перспективи використання метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу, описані ефекти препарату, що дозволили йому посісти одне з основних місць у терапії, профілактиці та лікуванні ускладнень ЦД-2 типу.

Ключові слова: метформін, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, протипухлинний ефект, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром полікістозних яєчників.

Metformin. The present and future of well-known drug

L.K. Sokolova

SI «Institute Endocrinology and Metabolism after V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine», Kyiv

Summary. The article presents the current recommendations, and possible future prospects for the use of metformin in the treatment of type 2 diabetes, describes the effects of the drug, which allowed it to take one of the main places in the treatment, prevention and treatment of complications of type 2 diabetes.

Key words: metformin, type 2 diabetes, cardiovascular complications, antitumor effect, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome.

(Надійшла 21.03.2012)

* повний перелік літератури – у редакції