

Використання метформіну пролонгованої дії в практиці сімейного лікаря: системний огляд

**В.І. Ткаченко,
Я.А. Садовнік**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є і хронічним неінфекційним захворюванням із високими темпами розповсюдження, і часто стає причиною смерті, і має цілу низку ускладнень, а також є чинником, який збільшує видатки системи охорони здоров'я. **Мета** — проаналізувати особливості фармакотерапії та фармакодинаміки, безпечність та ефективність використання метформіну пролонгованої дії у хворих із ЦД 2-го типу (ЦД2) у практиці сімейного лікаря. **Матеріали та методи.** Проведено системний аналіз публікацій за 2000-2015 рр. у пошукових системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed, а також у журналах і виданнях матеріалів конференцій, які найбільше відповідали розкриттю поставленої мети. **Результати.** Встановлено, що метформін пролонгованої дії як препарат першої лінії в лікуванні ЦД2 є високоефективним цукрознижувальним препаратом, вірогідно має кардіопротекторні, протипухлинні властивості, ефективно знижує інсулінорезистентність, вміст у крові загального холестерину та його фракцій, зменшує ІМТ, збільшує рівень ЛПВЩ, поліпшує мікроциркуляцію, знижує рівні С-реактивного білка та тромбогенних чинників. Високий рівень безпеки обумовлено зниженням частоти побічних впливів на ШКТ і практично відсутністю лактат-ацидозу, можливістю застосування у хворих із супутньою серцево-судинною патологією та онкологічними захворюваннями, а також у дітей і підлітків з ожирінням. **Висновки.** Показано високу ефективність і безпечність застосування метформіну пролонгованої дії в моно- та комбінованій терапії, що дозволяє ширше застосовувати препарат у загальній лікарській практиці. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, метформін пролонгованої дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, ефективність, безпечність, первинна медична допомога, сімейний лікар.

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш глобальних захворювань XXI століття. ЦД і його ускладнення є основними причинами смерті в більшості країн світу. Наразі понад 415 мільйонів

дорослих хворіють на ЦД, і понад 318 мільйонів дорослих (кожна 15-та людина) мають порушену толерантність до глюкози та високий ризик розвитку захворювання в майбутньому. Крім того, кожні сьомі пологи проходять на тлі гестаційного діабету, що обумовлює підвищений ризик розвитку ЦД2 [1].

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Огляди

ЦД — це комплексна медична й соціальна проблема, у вирішенні якої беруть участь лікарі різних фахів. Сьогодні відповідно до уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на ЦД2 (Наказ МОЗ України від 21.12. 2012 р. № 1118) до ведення пацієнтів із чинниками ризику, предіабетом і компенсованим ЦД2 широко залучаються лікарі амбулаторно-поліклінічного та первинного етапів медичної допомоги. Згідно з протоколом і сучасними міжнародними рекомендаціями для хворих на ЦД2 препаратом першої лінії терапії є бігуанід метформін. Попри те, що препарат досить добре вивчено, його широке призначення лікарями амбулаторно-поліклінічного та первинного етапів медичної допомоги обмежено певними застереженнями щодо його безпеки застосування [2-4].

Мета — проаналізувати особливості фармако-терапії та фармакодинаміки, безпечність та ефективність використання метформіну пролонгованої дії у хворих із цукровим діабетом 2-го типу в практиці сімейного лікаря.

Матеріали та методи

Для добору матеріалів виконували пошук інформації по базам даних JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed за 2000-2015 рр. за ключовими словами: ЦД2, метформін пролонгованої дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, позитивні ефекти, побічні дії, ефективність, безпечність, первинна медична допомога, сімейний лікар. До даного системного огляду було залучено всі дослідження, в яких безпосередньо вказувалися особливості застосування, механізм дії та ефекти метформіну пролонгованої дії у хворих на ЦД2 незалежно від їх дизайну. За наявності декількох публікацій із подібною інформацією обирали останню за часом публікацію. Усі дані підсумовували шляхом системного аналізу.

Таблиця 1. Ефект метформіну на ІМТ та ліпідограну крові

Дослідження, рік	Добова доза, термін	ІМТ, кг/м ²		ЗХ, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ЛПНЩ, ммоль/л		ЛПВЩ, ммоль/л	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
[9]	1000 мг, 21 день	35,97±1,5	зниження на 1-7 кг	5,21±0,27	4,73±0,16	2,24±0,27	1,54±0,26	3,61±0,16	3,25±0,16	1,16±0,08	1,17±0,07
		p>0,05		p=0,06		p=0,03		p=0,08		p=0,09	
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	34,2±5,8	28,1±4,8			2,1±0,25	1,63±0,2			0,98±0,04	1,12±0,05
		p<0,01									
[8]	1000 мг, 12 міс.	32,8±1,1	31,2±1,1	4,7±1,2	4,45±0,68	1,4±0,65	0,9±0,3	3,1±1,0	2,7±0,7	1,1±0,2	1,3±0,2
		p<0,01		p>0,05							

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Результати та їх обговорення

Метформін було введено в клінічну практику для лікування ЦД2 1957 року в Європі та 1995 року в США. Наразі метформін є пероральним цукрознижувальним препаратом, який найчастіше призначають в Європі, США та інших країнах. Основну, гіпоглікемічну дію метформіну пов'язано з пригніченням синтезу глюкози в печінці та підвищенням чутливості периферичних тканин до інсуліну на рівні рецепторних і пострецепторних шляхів передачі інсулінового сигналу. Крім того, він уповільнює всмоктування глюкози в тонкому кишечнику, пригнічує ліполіз у вісцеральній жировій тканині, що призводить до зниження надходження вільних жирних кислот у печінку. Саме це сприяє зниженню рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); підвищенню вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [5, 6]. Визначено, що на тлі приймання препарату в середній добовій дозі 1000 мг впродовж від 2 місяців до 1 року знижувалися ІМТ, рівні загального холестерину (ЗХ), ТГ, а також, незначною мірою, рівень ЛПНЩ і підвищувався рівень ЛПВЩ (табл. 1) [7-9]. З іншого боку, існує припущення, що метформін може посилювати фосфорилування й активацію АТФ-залежної протеїнкінази, яку не лише пов'язано з переносниками глюкози, але й вона бере участь у регуляції генів, відповідальних за утримання інсулінстимулюючого транскрипційного чинника, що відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності, дисліпідемії та ЦД2 [10].

Встановлено, що метформін не впливає безпосередньо на секрецію інсуліну β-клітиною, а справляє екстрапанкреатичну дію [5, 11]. Вивчено зміни рівня інсуліну та С-пептиду на тлі приймання метформіну пролонгованої дії. Виявлено, що препарат сприяє зниженню вмісту в крові ін-

суліну та С-пептиду як натще, так і через 2 години після їди на тлі його приймання від 2 до 12 місяців у середньодобовій дозі 1000 мг/добу (табл. 2) [7, 12]. Позитивний ефект здійснюється як на рівень базального інсуліну у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла, так і на рівень постпрандіального інсуліну у хворих на ЦД2, які не могли дотримувати дієти [10].

Ефективність цукрознижувальної дії метформіну неодноразово було підтверджено в низці досліджень [7, 9, 13]. Авторами доведено вірогідне зниження глікемії натще, постпрандіальної, а також рівня HbA1c незалежно від терміну приймання препарату (від 21 дня до 4 місяців) (табл. 3).

Монотерапія метформіном дозволяє знизити рівень HbA1c у середньому на 1,5%, що вищою є вихідна глікемія, то більш вираженим буде зниження рівня глюкози в крові після застосування метформіну. За умови нормального рівня глюкози в сироватці крові препарат не викликає гіпоглікемічних станів, що належить до його переваг [5].

Вважають, що ендотеліальна дисфункція є ранньою ознакою серцево-судинної патології. За результатами попередніх досліджень, метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію, а також знижує концентрацію циркулюючого С-реактивного білка та сприятливо впливає на тканинний кровообіг, посилює гемодинамічну відповідь на L-аргінін попередника вазодилататора оксиду азоту. Експериментальні дані також показали, що препарат здатний збільшувати арте-

ріоларну та венозну вазомоторну реакцію, зменшувати капілярну проникність і збільшувати постішемичну щільність капілярів. У пацієнтів із «кардіальним синдромом Х», у яких дисфункція ендотелію складає підґрунтя ішемії міокарда, метформін поліпшував мікросудинний кровообіг і зменшував симптоми міокардіальної ішемії: на 38% знижувалася максимальна депресія сегмента ST і на 30% — частота виникнення болю у ході виконання тестів із навантаженням [14, 15].

Вазопротекторні ефекти метформіну полягають у нормалізації циклу скорочення/розслаблення артерійол, зменшенні проникності судинної стінки та гальмуванні процесів неоангіогенезу [16]. Відомо, що він має антиоксидантну активність, зумовлену гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, у тому числі й окисного глікування білків [17, 18]. Препарат має також властивість зменшувати рівень та активність інгібітору тканинного активатору плазміногену [19]. Відзначено також структурні та функціональні зміни фібриногену, що призводило до порушення процесів його полімеризації та агрегації та визначало позитивний ефект метформіну на реологічні властивості [20-22].

Метформін послаблює формування кінцевих продуктів глікування, які накопичуються в місцях вузлових і дифузних пошкоджень клубочкового апарату нирок, а також у відкладеннях гіаліну, локалізованого в артеріолах, і прискорює процес їх розщеплення, що зумовлює його нефропротекторну дію [23].

Таблиця 2. Порівняння результатів досліджень змін рівня інсуліну та С-пептиду

Дослідження, рік	Добова доза, термін	Інсулін натще, мкОд/мл		Інсулін через 2 год., мкОд/мл		С-пептид натще, нг/мл		С-пептид через 2 год., нг/мл	
		I	II	I	II	I	II	I	II
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	7,5±0,11	4,1±0,12	36,2±3,3	32,1±2,9	2,1±0,4	3,4 ±0,3	10,65±0,9	7,84±0,5
[8]	1000 мг, 1 рік	20,8±11,3	11,1±3,5	183,2±79,5	79,1±20,2	Дані відсутні			

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика результатів досліджень цукрознижувальної ефективності метформіну

Дослідження, рік	Добова доза, термін	HbA1c, %		Глікемія натще, ммоль/л		Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	
		I	II	I	II	I	II
[9]	1000 мг, 21 день	Дані відсутні		10,96±0,26 p=0,04	7,99±0,69	10,38±1,45 p=0,03	8,56±0,73
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	7,43±0,2 p<0,01	6,8±0,2	6,1±0,2 p<0,01	5,3±0,5	10,3±0,3 p<0,01	5,4±0,2
[13]	1700 мг, 3 міс.	7,0 p=0,009	6,0	6,55 p=0,023	5,55	Дані відсутні	

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Огляди

Згідно з даними мета-аналізу Cochrane, використання метформіну в інтенсивному контролі рівня глюкози, надто в пацієнтів з ожирінням, сприяє зниженню ризику загальної смерті порівняно з інтенсивним контролем за допомогою препаратів сульфанілсечовини або монотерапії інсуліном. Смертність у групі монотерапії метформіном була в 3,7 разу меншою, ніж у групі монотерапії препаратами сульфанілсечовини [24]. Виявлено, що монотерапія метформіном сприяла зниженню ризику госпіталізацій і кардіоваскулярної смерті на 19%, а ризику смерті — на 25% порівняно з показниками пацієнтів, які отримували препарати сульфанілсечовини [5, 25]. У дослідженні PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) метформін асоціювався зі значним поліпшенням прогнозу — зниженням ризику розвитку всіх клінічно значущих подій, інфаркту міокарда та смертності від усіх причин [26].

Серед пацієнтів із ЦД і встановленим діагнозом ІХС, які перебували на дієті або приймали метформін або глібурид, або комбінацію «метформін + глібурид» протягом 7,7 року, частота смертельних випадків у групах терапії метформіном (31,6%) вірогідно не відрізнялася від такої в групі пацієнтів, які отримували дієту (26,3%) або приймали глібурид (34%) [8, 27].

Ще один позитивний ефект метформіну показали дослідження [28-30], в яких встановлено прямий вплив метформіну на ріст пухлинних клітин у досліджах *in vitro*. Так, метформін пригнічував проліферацію різних клітинних пухлин, включаючи пухлини легень, передміхурової залози, аденоми грудної залози, яєчників, кишечника після внесення його в культуру клітин у дозах від 5 ммоль до 30 ммоль на 1 мл середовища, що в 100-300 разів більше, ніж рекомендовано для клінічного застосування в лікуванні ЦД. Малі дози метформіну також використовували в культурах клітин. Встановлено, що в дозі 0,1-0,3 ммоль/мл метформін пригнічує лише стовбурові пухлинні клітини, резистентні до хімотерапевтичних препаратів. Натомість виявилось, що ці малі дози не діють на нестовбурні інтактні клітини. На клітинному рівні метформін пригнічує клітинний цикл G0/G1 і S-фазу [29, 30]. Метформін не лише зупиняв проліферацію пухлинних клітин, він здатний активувати апоптоз та автофагію пухлинних клітин [21, 29].

Важливою особливістю препарату є блокувальний вплив на пухлинні стовбурові клітини, відповідальні за інвазійний ріст, міграцію, метастазу-

вання та виникнення нових осередків пухлинного росту. Метформін знижує резистентність пухлини та підвищує її чутливість до дії хіміопрепаратів, що дозволяє знизити дози хіміопрепаратів і зменшити частоту ускладнень після такого лікування. Виходячи із цих даних, метформін може бути використаним для запобігання виникненню та прогресуванню росту пухлин, надто в групах підвищеного ризику [31, 32].

Одним з актуальних напрямків у вивченні іншого використання метформіну є праці, пов'язані з можливістю лікування неалкогольної жирової хвороби печінки за рахунок дії на рівні печінки [33].

Обмежують застосування метформіну стани, які супроводжуються гіпоксією тканин (гостра серцева або дихальна недостатність, 1 місяць тому перенесений інфаркт міокарда, сепсис, тяжка печінкова недостатність, алкоголізм із підвищенням рівня печінкових ферментів у 2,5 разу), у зв'язку з можливістю розвитку лактат-ацидозу — потенційно фатального гострого ускладнення ЦД2 (лабораторними критеріями є рН крові 7,35, рівень лактату в крові 5 ммоль/л) [2-4]. Для метформіну частота розвитку лактат-ацидозу становить 0-0,09 випадку на 1000 пацієнтів, тобто є дуже низькою [4, 9, 26]. Причому не існує залежності між плазмовими концентраціями метформіну та підвищенням вмісту лактату в крові, як і не існує зв'язку концентрації препарату або лактату зі збільшенням ризику смерті [26, 35]. Водночас захворювання, які сприяють розвитку лактат-ацидозу (цироз печінки, сепсис, гострі кардіоваскулярні події, знижена функція нирок), навпаки, значно збільшують ризик смерті [36]. У дослідженні COSMIC (the Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional approach) впродовж 1 року порівнювали безпеку лікування метформіном і «звичайною терапією» іншими протидіабетичними засобами щодо розвитку лактат-ацидозу: у жодній із груп лактат-ацидоз не розвинувся [33, 34].

Небажані ефекти застосування метформіну можуть виникати в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), що трапляються приблизно у 20% хворих, в основному на початку терапії [18], і нерідко є основною перешкодою для застосування метформіну. У рандомізованих дослідженнях близько 30-40% хворих відзначали ті або інші небажані явища в ШКТ: діарею, метеоризм, біль у животі. Пороте незважаючи на це, лікування метформіном було перервано лише в 5% випадків. Небажа-

них ефектів вдається уникнути шляхом зниження початкової дози препарату (500 мг/добу протягом тижня). Всмоктування стандартного метформіну відбувається на обмеженій ділянці верхніх відділів ШКТ і практично відсутнє в нижніх його відділах. Ступінь абсорбції метформіну з ШКТ залежить від швидкості його евакуації зі шлунка [37].

З метою зменшення небажаних ефектів було розроблено нову таблетовану форму метформіну — із пролонгованим вивільненням. Під час лікування пролонгованою формою препарат вивільняється за 10 годин. Швидкість надходження метформіну в ШКТ не залежить від вираженості перистальтики або від зміни рН. Високу ефективність і ліпшу стерпність препарату підтверджено в низці клінічних досліджень за участю великої кількості пацієнтів із ЦД2 [11, 18, 31, 33, 37].

Підвищення толерантності до метформіну пролонгованої дії насамперед пов'язано з тривалішим вивільненням активної речовини у верхніх відділах травного тракту та, відповідно, із повільнішою абсорбцією препарату з одного боку, а з іншого — зі збільшенням часу досягнення максимальної концентрації речовини в плазмі, пік якої, враховуючи вечірнє приймання, доводиться на нічний час, що і визначає менший дискомфорт пацієнта. Вивчали фармакокінетику пролонгованого метформіну порівняно з формою короткої дії на 16 добровольцях. Максимальна концентрація метформіну пролонгованої дії в плазмі досягалася через 7 годин, короткої дії — через 2-3 години. Середня концентрація після разового приймання 2000 мг препарату тривалої дії була на 36% вищою, ніж після приймання звичайного метформіну в дозі 1000 мг 2 рази на день [38].

Подвійне сліпе дослідження ефективності, стерпності та безпеки нової пероральної форми метформіну з пролонгованим вивільненням порівняно з метформіном звичайного вивільнення в пацієнтів із ЦД2 протягом 24 тижнів показало, що у двох групах, які отримували пролонговану форму метформіну (по 1500 мг/добу), середнє зниження концентрації HbA1c ($-0,73\%$ і $-0,74\%$) вірогідно не відрізнялося від такого в групі стандартного метформіну ($-0,70\%$), але в пацієнтів, які отримували терапію метформіном пролонгованої дії в дозі 2000 мг/добу, спостерігалось більш виражене зниження рівня HbA1c ($-1,06\%$) [39]. За результатами вивчення різних доз метформіну пролонгованої дії (приймання 1 раз на день) показано дозозалежність ефектів цієї форми препара-

ту, причому максимальної ефективності було досягнуто для доз 1500 мг/добу та 2000 мг/добу [11].

Отже, застосування пролонгованих форм метформіну не лише сприяє підвищенню комплаєнтності пацієнтів, але й дозволяє збільшувати дозу препарату для досягнення максимального ефекту [38].

Безпечність і ефективність метформіну підтверджено також у багатоцентровому міжнародному дослідженні застосування метформіну в лікуванні інсулінорезистентності серед дітей і підлітків із ЦД2 [40-42]. Дослідження The Diabetes Prevention Trial (2001-2003 рр.) продемонструвало, що тривале застосування метформіну в осіб із порушеною толерантністю до глюкози знижує ризик розвитку ЦД2 на 45% [43].

На сьогоднішній день на ринку України метформін у різних формах широко представлений виробником — компанією ПАТ «Фармак». У переліку лікарських засобів даної компанії є препарати зі звичайним метформіном — Діаформін® 500 мг, 850 мг, 1000 мг, так і препарати пролонгованої форми — Діаформін® SR500 мг і Діаформін® SR1000 мг. Багаторічний досвід лікарів і наукові дослідження довели, що пролонговані препарати метформіну не поступаються за безпечністю та ефективністю оригінальному препарату, та є біоеквівалентними. А прийнятність ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

Висновки

1. Метформін як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із ЦД2, є високоефективним і безпечним цукрознижувальним засобом.
2. Метформін, крім цукрознижувального ефекту, справляє низку інших: знижує інсулінорезистентність, сприяє зниженню маси тіла, рівня холестерину в крові та його фракцій, має кардіопротекторні та протипухлинні властивості, що дає можливість застосування його у хворих із супутньою серцево-судинною патологією та онкологічними захворюваннями.
3. Високий рівень безпеки пролонгованих форм метформіну забезпечується повільним вивільненням препарату, що зумовлює зменшення частоти небажаних явищ у ШКТ, зручність використання, надає можливість широкого призначення в загально-лікарській практиці, у тому числі в дітей і підлітків із ожирінням з метою профілактики розвитку ЦД2.

Список використаної літератури

1. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. — 162 p. [Електронний ресурс]. (Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas).
2. Ткаченко В.І. Проект уніфікованого клінічного протоколу ведення цукрового діабету 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (відповідно до міжнародних рекомендацій, існуючих на 2012 рік) // Ліки України. — 2012. — № 6 (162). — С. 51-61. (Tkachenko V.I. The unified project of clinical protocol for managing type 2 diabetes at the stage of primary medical care (according to international recommendations, existing in 2012) // *Liky Ukrayiny*. — 2012. — № 6 (162). — P. 51-61).
3. Ткаченко В.І. Розробка та впровадження уніфікованого та локального протоколів з надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (методичні рекомендації). — Київ. — 2014. — 54 с. (Tkachenko V.I. Development and implementation of a unified and local protocols of medical care in type 2 diabetes mellitus during primary medical care (guidelines). — Kyiv. — 2014. — 54 p.).
4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу № 1118 від 21 грудня 2012 року. — 115 с. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care in type 2 diabetes № 1118 of December 21, 2012. — 115 p.).
5. Толкачева В.В., Виллеальде С.В., Кобалава Ж.Д. Применение метформина у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Фармакотерапия. — 2010. — № 2. — С. 16-23. (Tolkacheva V.V., Vylleval'de S.V., Kobalava Zh.D. Application of metformin in elderly patients, who were exposed to myocardial infarction // *Farmakoterapiya*. — 2010. — № 2. — P. 16-23).
6. Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Метформин — средство выбора для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 4. — С. 29-36. (Horbenko N.I., Horshunskaya M. Yu. Metformin — choice of warning and reduction for cardiovascular pathology severity in patients with type 2 diabetes // *Ukr. med. chasopys*. — 2005. — № 4. — P. 29-36.).
7. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией, и их коррекция // РМЖ. Эндокринология. — 2009. — Т. 17, № 10. — С. 678-683. (Shilov A.M., Avshalumov A. Sh., Markovskiy V.B., Sinitsina E.N., Tanaeva E.G., Baltaeva R.U. Factors of cardiovascular complications risk in patients with an excess body weight, combined with arterial hypertension and their correction // *RMZh. Endokrynologiya*. — 2009. — Vol. 17, № 10. — P. 678-683).
8. Васюкова О.В., Петеркова В.А. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков // Ожирение и метаболизм. — 2007. — № 1. — С. 24-28. (Vasyukova O.V., Peterkova V.A. Efficiency of metformin in correction of metabolic disorders in obesity in children and adolescents // *Ozhryenie y metabolismm*. — 2007. — № 1. — P. 24-28).
9. Корпачев В.В., Мосендз И.А., Ковальчук А.В., Литвиненко Е.А., Гурина Н.М. Опыт применения метформина у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 1 (15). — I/II. — С. 61-65. (Korpachev V.V., Mosendz I.A., Koval'chuk A.V., Litvinenko Ye.A., Gurina N.M. Experience of metformin use in patients with type 2 diabetes and obesity // *Ukr. med. chasopys*. — 2000. — № 1 (15). — I/II. — P. 61-65).
10. Calabrese A.T., Coley K.C., DaPos S.V., Swanson D., Rao R.H. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 434-437.
11. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I., Bruce S., Joyal S., Swanink R., Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies // *Diabetes Obes. Metab.* — 2005. — Vol. 7, № 1. — P. 28-39.
12. Garber A.J., Donovan D.S. Jr., Dandona P., Bruce S., Park J.S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 3598-3604.
13. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Богдарина А.В., Яшанова М.И., Щербатюк Т.Г. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов // СТМ. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 85-90. (Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Bogdarina A.V., Yashanova M.I., Shcherbatyuk T.G. Sinergism in combined use of oral hypoglycemic agents // *STM*. — 2014. — Vol. 6, № 3. — P. 85-90).
14. Mather K.J., Verma S., Anderson T.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37 (5). — P. 1344-1350.
15. Khurana R., Malik S. Metformin: safety in cardiac patients // *Postgrad. Med. J.* — 2010. — Vol. 86. — P. 371-373.
16. Katakam P.V., Ujhelyi M.R., Hoenig M., Miller A.W. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35. — P. 108-12.
17. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. — 2004. — Vol. 55, № 6. — P. 3145-3152.
18. Scarpello J., Howlett H. Metformin therapy and clinical uses // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* — 2008. — Vol. 5. — P. 157-167.
19. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab.* — 2003. — Vol. 29 — P. 6S44-6S52.
20. Gargiulo P., Caccese D., Pignatelli P. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 156-159.
21. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 8. — P. 1476-1485.
22. Standeven K.F., Ariens R.A., Whitaker P. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 189-197.
23. Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 23. — P. 2815-2819.
24. Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 930-936.
25. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 497-502.
26. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. — Vol. 1. — CD002967.
27. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Boyko V., Benderly M., Adler Y., Friedensohn A., Kohanovski M., Rotzak R., Schneider H., Behar S., Motro M. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: Time-related increased mortality on combined glyburide metformin therapy over a 7.7-year follow-up // *Clin. Cardiol.* — 2001. — Vol. 24. — P. 151-158.
28. Gotlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer // *Gynec. Oncol.* — 2008. — Vol. 110. — P. 246-250.
29. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F., Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? // *Mol. Cancer. Ther.* — 2010. — Vol. 9. — P. 1092-1099.
30. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 507-511.
31. Schwartz S., Fonseca V., Berner B., Cramer M., Chiang Y.K., Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 4. — P. 759-764.
32. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 322-326.
33. Паньків В.І. Применение метформина пролонгированного высвобождения у больных сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности достижения компенсации // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 4 (36). — С. 92-96. (Pan'kiv V.I. Use of metformin with prolonged release in type 2 diabetes patients: new opportunities to achieve compensation //

- Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal. — 2011. — № 4 (36). — P. 92-96).
34. Cryer D.R., Nicholas S.P., Henry D.H., Mills D.J., Stadel B.V. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 539-543.
 35. Tahrani A., Varughese G., Scarpello J., Hanna F. Metformin, heart failure and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? // *BMJ*. — 2007. — Vol. 335. — P. 508-512.
 36. Радченко А.Д. Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом: взгляд кардиолога // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — № 3(17). <http://www.mif-ua.com/archive/article/18441>. (Radchenko A.D. The use of metformin in patients with diabetes mellitus: a view of cardiologist // *Arterial'naya hipertenziya* — 2011. — № 3 (17). <http://www.mif-ua.com/archive/article/18441>).
 37. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* — 2005. — Vol. 44. — P. 721-729.
 38. Jabbour S., Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Postgrad Med.* — 2011. — Vol. 123, № 1. — P. 15-23.
 39. Лисяний Н.И. Метформин — новое средство для профилактики и лечения злокачественных опухолей человека // *Укр. нейрохирург. журнал*. — 2012. — № 3. — С. 9-13. (Lisyanyy N.I. Metformin — a new tool for the prevention and treatment of human malignant tumors // *Ukr. Neyrokhirurg. zhurnal*. — 2012. — № 3. — С. 9-13).
 40. Jones K.L., Arslanian S., Peterkova V.A., Park J.S., Tomlinson M.J. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 89-94.
 41. Ten S., Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2526-2539.
 42. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 3. — P. 1096-1101.
 43. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R., Haffner S., Ratner R., Marcovina S., Fowler S., and Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142, № 8. — P. 611-619.

(Надійшла до редакції 25.01.2017 р.)

Использование метформина пролонгированного действия в практике семейного врача: системный обзор

В.И. Ткаченко, Я.А. Садовник

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Сахарный диабет (СД) — хроническое неинфекционное заболевание с высокими темпами распространения, часто выступает причиной смерти и имеет целый ряд осложнений, а также является фактором, который увеличивает расходы системы здравоохранения. **Цель** — проанализировать особенности фармакотерапии и фармакодинамики, безопасность и эффективность использования метформина пролонгированного действия у больных СД 2-го типа (СД2) в практике семейного врача. **Материалы и методы.** Проведен системный анализ публикаций за 2000-2015 гг. в поисковых системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed, а также в журналах и изданиях материалов конференций, которые наиболее соответствовали раскрытию поставленной цели. **Результаты.** Определено, что метформин

пролонгированного действия как препарат первой линии в лечении СД2, является высокоэффективным сахароснижающим препаратом, достоверно владеет кардиопротекторными, противоопухолевыми способностями, эффективно снижает инсулинорезистентность, уровень общего холестерина и его фракций, уменьшает ИМТ, увеличивает содержание ЛПВП, улучшает микроциркуляцию, снижает уровень С-реактивного белка и тромбогенных факторов. Высокий уровень безопасности обусловлен снижением частоты побочных действий на ЖКТ и практическим отсутствием лактат-ацидоза, возможностью использования у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и онкологическими заболеваниями, а также у детей и подростков с ожирением. **Выводы.** Доказанные высокая эффективность и безопасность использования метформина пролонгированного действия в качестве моно- и комбинированной терапии позволяют шире использовать препарат в общей врачебной практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин пролонгированного действия, фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность, безопасность, первичная медицинская помощь, семейный врач.

Use of metformin with prolonged release in practice of family doctor: a systematic review

V.I. Tkachenko, Ya.A. Sadovnik

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Diabetes mellitus (DM) is the chronic noninfectious diseases with high rate of prevalence, and frequent cause of death, a number of complications and also is a factor that increases the costs of health care. **Aim** is to analyze the features of pharmacotherapy and pharmacodynamics, safety and efficiency of prolonged metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus in practice of family doctor. **Material and methods.** A systematic analysis of publications (2000-2015) was conducted in data bases of JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library and PubMed, as well as in journals and publications of conference proceedings that are the most consistent with the disclosure of the goal. **Results.** It was established that metformin of prolonged effect, as first-line medication in the treatment of type 2 diabetes mellitus, has highly hypoglycemic effect with significant cardioprotective, anticancer properties, effectively reduces insulin resistance, cholesterol and its fractions, BMI, increases HDL levels, improves microcirculation, reduces levels of C-reactive protein and thrombogenic factors. High level of safety is caused by reduction in the incidence of side effects on the gastrointestinal tract and the practical absence of lactic acidosis, the ability to use in patients with cardiovascular disease and cancer, as well as in children and adolescents with obesity. **Conclusions.** High efficiency and safety of metformin with prolonged effect as mono- and combined therapy allows greater use of the medication in general medical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin of prolonged effect, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficiency, primary care, family doctor.