



Ключевые слова:
сахарный диабет,
неалкогольная жировая
болезнь печени, рак,
ожирение

Keywords:
diabetes mellitus,
nonalcoholic fatty liver disease,
cancer, obesity

Для корреспонденции:

Моргунов Леонид Юльевич,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии, клинической
фармакологии и скорой медицинской помощи
ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И.Евдокимова»
Минздрава РФ.
Адрес: 127473, Российская Федерация, Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр. 1
Телефон: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.l.y@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825
Статья поступила 04.09.2014,
принята к печати 12.11.14

For correspondence:

Morgunov Leonid Yulevich,
MD, professor of therapy, clinical pharmacology
and medical emergencies Moscow State University
of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
20/1, Delegatskaya, 127473,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.l.y@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Моргунов Л.Ю.

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ (Москва, Российская Федерация)
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

Метформин, традиционно используемый для терапии сахарного диабета (СД), обладает рядом разнообразных плейотропных эффектов. Препарат, помимо сахароснижающего действия, оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, оказывает благоприятное влияние на массу тела, жировую трансформацию печени, онкологические процессы, распространенность которых в популяции больных СД 2 типа увеличена.

PLEYOTROPIC EFFECTS OF METFORMIN

Morgunov L.Ju.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russian Federation)
20/1, Delegatskaya, 127473, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Metformin, traditionally used for the therapy of diabetes mellitus, possesses a number of diverse pleyotropic effects. The drug, in addition to the glucose-lowering actions, has a beneficial effect on components of the metabolic syndrome, significantly reduces body weight.

Перспективы использования метформина

Долго служат только очень хорошие вещи. То же самое можно сказать и о лекарственных препаратах, десятилетиями зарекомендовавших себя с самых позитивных сторон. Речь пойдет о метформине – лекарственном препарате, который с успехом используется для лечения и профилактики сахарного диабета (СД) 2 типа, в том числе в сочетании с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, онкологическими заболеваниями.

Метформин (например, препарат Сиофор®) представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он усиливает утилизацию глюкозы мышцами, задерживает ее всасывание из ЖКТ, тормозит глюконеогенез в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает его инактивирование. Препарат уменьшает содержание глюкозы в крови, вызывает понижение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, уменьшает аппетит; обладает гиполлипидемическими и антифибринолитическими свойствами.

В статье «Метформин: скрытые возможности волшебного препарата» пакистанские авторы отметили, что метформин, хорошо известный как препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, имеет разнообразные механизмы действия. Различные исследования выявили роль метформина в терапии многих заболеваний. Так, Британское проспективное исследование сахарного диабета (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) отметило, что препарат улучшает прогноз выживания у пациентов с СД 2 типа. Убедительные данные показали роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. Исследования показали позитивную роль в снижении массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства, что метформин улучшает фертиль-

ность женщин с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, препарат тормозит процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. Область применения препарата, отмечают авторы работы, остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [1].

Метформин появился на фармацевтическом рынке в 1957 году – почти 60 лет назад! К сожалению, одновременно предложенные для лечения сахарного диабета бугуаниды – бупормин и фенформин – приводили к частому развитию лактатацидоза с высокой частотой летальных исходов, и поэтому все препараты этой группы стали подвергаться критике. Тем не менее, метформин сумел выдержать испытание временем и занял одно из ведущих мест в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа, оставаясь единственным бигуанидом, применяемым в настоящее время.

Метформин в лечении сахарного диабета

По оценкам Международной Федерации сахарного диабета, среди взрослого населения сахарным диабетом в настоящее время страдает 285 млн. человек (2010 г.), а к 2050 году, когда население мира составит 8,4 млрд. человек, число пациентов с сахарным диабетом возрастет до 438 млн. человек. Таким образом, сахарным диабетом будет страдать каждый 19-й житель Земли [2]. Ключевыми звеньями эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удастся [3]. Существующий алгоритм лекарственного лечения СД типа 2 предусматривает начало его терапии изменением образа жизни (диета + физические нагрузки) в сочетании с препаратом первой линии – метформином (например, препаратом Сиофор®). Последние разработанные алгоритмы лечения СД рекомендуют препарат как первоочередной на всех этапах компенсации углеводного обмена [4]. Метформин (например, препарат Сиофор®) также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

Сиофор снижает уровень глюкозы крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсулина и улучшения усвоения глюкозы клетками; снижает концентрацию глюкозы в крови путём глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. Применение Сиофора не связано с риском развития гипогликемии. Механизмы действия метформина следующие: повышение эффективности превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте; уси-

ление связывания инсулина с рецепторами; экспрессия гена-транспортера глюкозы GLUT 1; усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах; транслокация GLUT 1 и GLUT 4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Главное же направление действия Сиофора – преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину сильно возрос после публикации результатов UKPDS в 1998 г., показавших, что в отличие от других сахароснижающих препаратов (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), прием метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [5].

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) под воздействием метформина снижается на 0,6–2,4% [6]. При отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином речь идет о нарушении секреторной активности β-клеток, что позволяет добавить к терапии сульфонилмочевину, меглитиниды, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина, улучшающая чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%; при этом не отмечается прибавки массы тела [7].

Метаболический синдром является одной из приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% среди взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в 3–4 раза чаще, смертность от ИБС – в 3 раза, а от ишемического инсульта – в 2 раза выше, чем среди населения в целом [8]. Метаболический синдром имеет ряд проявлений: нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. Развитие этого синдрома связано со значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменения продукции ряда цитокинов. По данным А. М. Мкртумяна лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелий-зависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [5].

В последние годы появилось немало данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном мета-анализе 41 исследования, которые включали 3074 пациента с сахарным диабетом 2 типа, было показано, что терапия метформином приводит к статистически достоверному снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП по сравнению с показателями у больных, получавших сахароснижающие препараты других групп [10].

Известно, что у пациентов с сахарным диабетом нередко встречается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и смертностью. Тем не менее, эффекты метформина на фибрилляцию предсердий не были ранее изучены. Основной целью проведенного тайваньскими учеными исследования было изучение профилактического влияния метформина на возникновение фибрилляции предсердий у больных с СД. Кроме того, авторы исследовали влияние метформина на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В исследование были включены 645710 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию. Из этих пациентов были выделены получавшие метформин, остальные вошли в группу сравнения. Для изучения влияния метформина на фибрилляцию предсердий была использована регрессия Коха, или модель пропорциональных рисков. В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL-1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миозина. Результаты: в течение 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий, заболеваемость составила 1.5% (287 за 100000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было выяснено, что метформин достоверно предотвращал развитие фибрилляции предсердий у диабетиков (отношение рисков OR = 0.81, 95% ДИ 0.76–0.86, $p < 0.0001$). Метформин значительно снижал степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с уменьшением риска фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0.5 до 4.5 кг [12].

Последние опубликованные данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известные сахароснижающие эффекты метформина, свежий клинический интерес видится в его потенциале как лекарственного средства, используемого для лечения ожирения. Многие люди борются за сохранение веса, не меняя образ жизни и не прибегая к бариатрической хирургии. Долгосрочная программа по профилактике диабета показывает, что метформин обеспечивает устойчивое снижение массы тела, и снижение потребления пищи при его приеме является основным механизмом потери веса. Хотя эффект метформина на аппетит представляется многофакторным, значимыми механизмами могут быть как воздействие на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и уровень лептина и чувстви-

тельность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину отечественные ученые провели 6-месячное пилотное исследование. В него были включены 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критериями включения были: отсутствие терапии подагры, нормальные функции печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сутки. Оценивались антропометрические и клинические характеристики, результаты 24-часового мониторинга артериального давления, проводилось исследование мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ липидного спектра.

Через 6 месяцев от начала терапии метформином значительно снизились уровни глюкозы, инсулина, ЛПВП и холестерина (ХС) ЛПНП, мочевой кислоты, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment, HOMA). Нормоурикемия была достигнута у 11 больных, значительное снижение мочевой кислоты – у 12 пациентов. У 7 пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, снижает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Благоприятное влияние метформина на состояние печени и репродуктивную функцию при сахарном диабете

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является частым спутником СД 2 типа и наиболее частой причиной хронических заболеваний, включающей повреждения печени в виде жировой инфильтрации и вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности у больных, не употребляющих алкоголь в значительных количествах. Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – одной из наиболее распространенных репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе, в генезе которой важную роль играет инсулинорезистентность. Ожирение, в частности, висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, связанными с НЖБП при СПКЯ. Кроме того, существующие данные подтверждают, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую взаимосвязан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени представляется доброкачественным состоянием у большинства пациентов, на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно у тучных пациенток с СПКЯ с НЖБП. Пациентки с СПКЯ, особенно с ожирением и метаболическим синдромом, должны быть представлены в скрининг на наличие у них НЖБП, включающий оценки уровней сывороточных аминотрансфераз и УЗИ брюшной полости. Изменение образа жизни и соблюдение диеты, снижение веса и физические упражнения являются

наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ с НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий ряд авторов на первое место в лекарственной терапии выводят метформин [15].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах при отсутствии анамnestического чрезмерного потребления пациентом алкоголя, в диапазоне тяжести от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Безалкогольный стеатогепатит может в конечном итоге трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Сама НЖБП ассоциируется с кардиометаболическими факторами риска и является самой распространенной хронической болезнью печени среди взрослых в Западном полушарии. Хотя стеатоз печени обычно представляется локальным висцеральным заболеванием, многочисленные данные свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди лиц с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патофизиология НЖБП известна лишь частично, доказано, что инсулинорезистентность играет центральную роль в его развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенсibilизатор инсулина эффективно корректирует метаболические нарушения и облегчает течение НЖБП. Метформин при данной патологии оказался эффективным в связи с наблюдаемым снижением уровня ферментов печени [16].

Итальянские ученые предполагают, что распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции и достигает 60–95% у тучных пациентов и страдающих сахарным диабетом соответственно. Хотя этиология заболевания до сих пор неясна, существуют доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности. Эта концепция стимулировала проведение нескольких клинических исследований, где метформин применялся у инсулинорезистентных больных с НЖБП. Они показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов без диабета, однако разнородность этих исследований еще не позволяет сделать окончательные выводы. Тем не менее, метформин может оказывать благотворные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенсibilизатора инсулина [17].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетическому лечению у больных без диабета, страдающих НЖБП. Авторы провели 6-месячное исследование у пациентов с избыточным весом или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. В общей сложности в исследование были включены 50 пациентов, которые были рандомизированы на две группы: первая группа (n = 25) получала метформин (1 г в день) плюс диетическое лечение, а вторая группа (n = 25) находилась исключительно на диетотерапии. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина (p < 0.0001), так и диетотерапии (p = 0.029). Кроме того, индекс массы тела и окружность талии значительно снизилась в обеих группах (p < 0.001). Уровень

глюкозы натощак, резистентности к инсулину (индекс НОМА-IR) и содержание в сыворотке крови адипонектина снижались в обеих группах, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В этой группе снижение индекса НОМА-IR было значимым: с 3.3 ± 1.6 до 2.4 ± 1.2 (p = 0.003), в то время как в группе, получающей лечение диетой, снижение было недостоверным: с 3.2 ± 1.6 до 2.8 ± 1.1 . Число пациентов с постпрандиальной гипергликемией снизилось с 35 до 5% (p = 0.04) в группе метформина и с 32 до 12% (недостоверно) в группе диетотерапии. Исходно, примерно 40% пациентов в обеих группах имели диагностические критерии метаболического синдрома. Эта доля снизилась до 20% в группе метформина (p = 0.008) и до 32% у получающих диетотерапию. Таким образом, метформин оказался более эффективным не только в нормализации метаболических параметров, но и клинических проявлений в данной группе пациентов [18].

Исследователи из Великобритании изучили научные статьи (до октября 2013 года), посвященные применению метформина для лечения бесплодия, СПКЯ, использования его при беременности и терапии гинекологических раков. Как известно, метформин используется не по прямому назначению в лечении гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, хотя доказательства в отношении антиандрогенных эффектов противоречива. Метформин также используется для улучшения овуляции у женщин с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифен цитратом. Метформин, как полагают, может уменьшить риск синдрома гиперстимуляции яичников и увеличить процент живорожденности. Метформин также представляется эффективным и безопасным для лечения гестационного сахарного диабета (ГСД), в частности, для женщин с избыточной массой тела. Исследования показали, что метформин безопасен во время беременности у женщин с ГСД, получавших метформин, которые при этом имели меньший вес во время беременности, чем пациентки, получавшие инсулин. Одно из исследований с 2-летним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее склонными к резистентности к инсулину в дальнейшей жизни. Эти выводы вызвали интерес к использованию метформина для беременных, страдающих ожирением и не страдающих диабетом. В настоящее время ведутся клинические исследования с целью выяснить, имеют ли женщины, которых профилактически лечили метформином, сниженную частоту ГСД и меньшее увеличение веса во время беременности. Полагают, что дети, рожденные от женщин с ожирением и принимающих метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели. Эпидемиологические исследования предполагают наличие протективного эффекта метформина относительно риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе ЗНО эндометрия. Текущие клинические испытания оценивают эффект противоракового действия метформина и определяют его потенциал в качестве как профилактической в отношении рака, так и адьювантной терапии [19].

Метформин и онкологические заболевания при сахарном диабете 2 типа

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Именно поэтому последние опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает повышенный при СД 2-го типа риск развития некоторых форм рака.

В статье американских ученых «Метформин: старый препарат с новым потенциалом» авторы показали, что метформин снижает частоту и смертность от рака у больных сахарным диабетом. Для лучшего понимания его механизмов в отношении противоопухолевой активности, метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [20].

Связь между диабетом и раком поджелудочной железы заставляет искать стратегию их совместной профилактики и раннего выявления. На сегодняшний день данные противоречивы. В исследовании Walker с соавторами оценивалась роль метформина в предотвращении риска развития рака поджелудочной железы среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании, проведенном совместно Калифорнийским университетом и медицинскими клиниками Сан-Франциско, приняли участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 год. Связь между приемом Метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Использование метформина не было связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (OR = 1.01, 95% ДИ 0.61–1.68). В общей популяции (N = 1405) риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности диабета ($p < 0.001$). Полученные результаты на основе исследования «случай-контроль» позволили предположить, что применение метформина не снижало риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД2 [21].

В ряде других работ продемонстрирована защитная роль метформина при разных ЗНО.

Рак яичников является самым смертоносным среди гинекологических злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали южнокорейские ученые, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин, один из самых популярных противодиабетических препаратов, обладает как химиопротективной, так и противораковой эффективностью, снижая онкозаболеваемость и повышая общую выживаемость. Авторы делают вывод, что «метаболическое перепрограммирование раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина» [22].

Целью одной из последних опубликованных американскими учеными работ явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов информатики для оценки эффективности применения метформина для снижения смертности от рака. Когорта исследуемых из медицинского центра Университета Вандербилта и клиники Мэйо, состоявших в реестрах онкологических заболеваний, составила 32 415 человека с установленным диагнозом различных нозологических форм ЗНО в клинике Вандербилта и 79 258 больных в клинике Мэйо (анализировались данные с 1995 по 2010 год). Дополнительно выделялись пациенты с сахарным диабетом 2 типа, а также схемы их терапии. Оценивалась летальность от всех причин (с использованием модели пропорционального риска Кокса). Терапия метформином оценивалась с поправкой на возраст на момент постановки диагноза, пол, расу, индекс массы тела, потребление табака, использование инсулина, морфологию рака, и индекс коморбидности Чарльсона. Среди всех больных ЗНО в клинике Вандербилта, метформин был ассоциирован с 22%-м снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (HR = 0.78, 95% ДИ 0.69–0.88). У больных сахарным диабетом применение метформина было ассоциировано с 23%-м улучшением выживаемости по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом (HR = 0.77, 95% ДИ 0.71–0.85). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получающих метформин, и выявили высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата у пациентов с различными формами рака [23].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина было связано с протективным эффектом относительно некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование по типу «случай-контроль» пациентов в возрасте до 90 лет с 1995 по 2013 год. Пациенты были подобраны с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), табакокурения, потребления алкоголя и сопутствующих заболеваний. Окончательные анализы были скорректированы для ИМТ, курения и сахарного диабета. Применение метформина снижало (на уровне тенденции) риск развития рака гортани при долгосрочном его приеме (OR = 0.41, 95% ДИ 0.17–1.03) [24].

Канадские ученые выполнили исследование корреляции диабета не только с риском развития рака, но и с неблагоприятным исходом онкозаболевания. Метформин может снизить риск развития рака, однако его влияние на уровень смертности остается не вполне ясным. Авторы провели поиск публикаций в базах EMBASE и Medline с целью выявления результатов исследований влияния терапии метформином на смертность от разных причин, в том числе, от рака среди больных сахарным диабетом. Двадцать одно наблюдательное исследование было включено в мета-анализ. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (OR = 0.73, 95% ДИ 0.64–0.83) и канцерспецифической смертности (OR = 0.74, 95% ДИ 0.62–0.88). Анализ в стратифицированных группах показал, в частно-

сти, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (4 исследования, HR = 0.65, 95% ДИ 0.56–0.76). Наблюдательные исследования показали, что терапия метформинном на момент постановки диагноза рака может уменьшать риск смертельного исхода [25].

Метформин: перспективы сужения противопоказаний к применению

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Не останавливаясь на всех, обратим внимание на статью «Дайте волю метформину: повторное рассмотрение противопоказаний у больных с почечной недостаточностью», в которой американские авторы привели анализ публикаций в базах данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 годы. Проанализированные 1 рандомизированное контролируемое исследование, 1 мета-анализ, 1 исследование «случай-контроль» и 3 проспективных исследования, представляющие около 150 000 пациентов, показали, что метформин является безопасным у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Заболеваемость молочнокислым ацидозом является низкой и не превышает таковой у получающих препараты сульфонилмочевины. Кроме того,

у получающих метформин при легкой и средней тяжести почечной недостаточности пациентов снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Данные, полученные за последнее десятилетие, говорят авторы работы, опровергают исторически сложившиеся противопоказания у пациентов с нарушениями функции почек и предполагают, что риск метформин – ассоциированного лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию другими сахароснижающими препаратами. Если дальнейшие исследования подтвердят эти данные, то существует вероятность, что спектр противопоказаний для метформина будет сужен [26].

Таким образом, помимо основного сахароснижающего действия, метформин (например, препарат Сиофор®) обладает разнообразными дополнительными полезными эффектами. Препарат убедительно доказал высокий профиль безопасности, а новые научные данные открывают широкие перспективы для его дальнейшего использования.

Информация, представленная в статье, является авторским мнением и может не совпадать с официальной инструкцией по применению препарата Сиофор®. Зарегистрированным показанием к назначению препарата Сиофор® является сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диеты и физических нагрузок.

Список литературы

- Mahmood K., Naeem M., Rahimnajjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal]//Eur J Intern Med. – 2013. – Vol. 24. – pp. 20–26. – doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
- IDF Diabetes Atlas [Book]. – 2009. – 4 th Edition: p. 7.
- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Экономические проблемы сахарного диабета в России [Журнал]//Сахарный диабет. – 2000. – 3. – стр. 56–58.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [Книга]. – Москва: [б. н.], 2013. – Издание шестое, дополненное.
- Мкртумян А. М. Профилактика сахарного диабета типа 2 [Журнал]//Справочник поликлинического врача. – 2006. – 3. – стр. 17–22.
- Scheen A. J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal]//Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 39. – pp. 179–190.
- Scarpello J. H. B., Howlett H. C. S. Metformin therapy and clinical uses [Journal]//Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol. 5. – pp. 157–167.
- Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. – 2006. – Vol. 3. – pp. 147–158.
- De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal]//Diabetes Care. – 2006. – 5: Vol. 29. – pp. 1083–1089.
- Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal]//Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122. – pp. 253–270.
- Chang S. H., Wu L. S., Chiou M. J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. – 2014. – Vol. 13. – p. 123.
- Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin. An Update. [Journal]//Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137. – pp. 25–33.
- Malin S. K., Kashyap S. R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal]//Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – p. [Epub ahead of print].- doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
- Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. и др. Использование Сиофора (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования). [Журнал]//Терапевтический архив. – 2005 г. – 12: Т. 77. – стр. 44–49.
- Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal]//World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8351–8363.
- Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal]//Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – pp. 343–9. – doi: 10.1586/17474124.2014.894880.

17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal]//Hepat Mon. – 2013-Vol. 13. – e9270. – doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal]//Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – pp. 1255–64. – doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal]//Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. – pp. 853–868. – doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal]//Expert Opin Investig Drugs. – 2013. – Vol. 22. – pp. 1511–7. – doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal]//Int J Cancer. – 2014. – doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal]//Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal]//J Am Med Inform Assoc. – 2014. – pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal]//Diabetes Obes Metab. – Jul 7, 2014. – doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal]//Ann Pharmacother. – 2013. – Vol. 47. – doi: 10.1177/1060028013505428.

References

1. Mahmood K., Naeem M., Rahimnajiad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal] // Eur J Intern Med. - 2013. - Vol. 24. - pp. 20-26. - doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
2. IDF Diabetes Atlas [Book]. - 2009. - 4 th Edition : p. 7.
3. Dedov I.I., Suncov Ju.I., Kudrjakova S.V. Jekonomicheskie problemy saharnogo diabeta v Rossii [Zhurnal] // Saharnyj diabet. - 2000. - 3. - str. 56–58. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. [Kniga]. - Moskva : [b.n.], 2013. - Izdanie shestoe, dopolnennoe.
5. Mkrtumjan A.M. Profilaktika saharnogo diabeta tipa 2 [Zhurnal] // Spravochnik poliklinicheskogo vracha . - 2006. - 3. - str. 17-22.
6. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal] // Diabetes Metab. - 2013. - Vol. 39. - pp. 179-190.
7. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses [Journal] // Diab Vasc Dis Res. - 2008. - Vol. 5. - pp. 157–167.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. - 2006. - Vol. 3. - pp. 147-158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal] // Diabetes Care. - 2006. - 5 : Vol. 29. - pp. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal] // Clin Sci (Lond). - 2012. - Vol. 122. - pp. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. - 2014. - Vol. 13. - p. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. [Journal] // Ann Intern Med. - 2002. - Vol. 137. - pp. 25-33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. - 2014. - p. [Epub ahead of print]. - doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
14. Barskova V.G., Eliseev M.S., Nasonov E.L. in dr. Ispol'zovanie Siofora (Siofora) u pacientov s podagroij i rezistentnost'ju k insulynu (rezul'taty pilotnogo 6-mesjachnyje issledovanija). [Zhurnal] // Terapevicheskij arhiv. - 2005 g. - 12 : T. 77. - str. 44-49.
15. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal] // World J Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20. - pp. 8351-8363.
16. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2014. - Vol. 8. - pp. 343-9. - doi: 10.1586/17474124.2014.894880.
17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal] // Hepat Mon. - 2013. - Vol. 13. - e9270. - doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal] // Int J Obes (Lond). - 2010. - Vol. 34. - pp. 1255-64. - doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal] // Hum Reprod Update. - 2014. - Vol. 20. - pp. 853-868. - doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal] // Expert Opin Investig Drugs. - 2013. - Vol. 22. - pp. 1511-7. - doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal] // Int J Cancer. - 2014. - doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal] // Biomed Res Int. - 2014. - Vol. 2014. - p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal] // J Am Med Inform Assoc. - 2014. - pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal] // Diabetes Obes Metab. - Jul 7, 2014. - doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2014. - Vol. 23. - doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal] // Ann Pharmacother. - 2013. - Vol. 47. - doi: 10.1177/1060028013505428.