

Метформин – золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2 типа: что нам говорят доказательства?

Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us?

Bosi E.

Diabetes. Obes. Metab. 2009 May; 11 Suppl. 2:3-8

Согласно традиционному подходу к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), первым мероприятием при установлении этого диагноза является модификация образа жизни (диетотерапия и физические нагрузки), при недостаточности эффекта которой последовательно добавляется монотерапия пероральным сахароснижающим препаратом, затем комбинация пероральных с сахароснижающих средств, пероральная терапия в комбинации с инъекциями инсулина и, наконец, инсулинотерапия. В последнем алгоритме, разработанном совместно Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), уже на этапе установления диагноза СД2 рекомендовано назначение модификации образа жизни вместе с пероральной сахароснижающей терапией метформинном. В случае, если гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) сохраняется на уровне или выше 7%, то к проводимой терапии рекомендуется добавить второй пероральный сахароснижающий препарат или инсулин, или интенсифицировать инсулинотерапию на фоне продолжения лечения метформинном и мероприятий по модификации образа жизни.

Механизмы действия. Основным механизмом действия метформина является снижение печеночной продукции глюкозы, а также повышение захвата и утилизации глюкозы клетками. Препарат действует как сенситайзер инсулина, не оказывая непосредственного влияния на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Он также замедляет всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте и, предположительно, оказывает протективное воздействие на β-клетки.

Кроме того, у метформина был выявлен целый ряд дополнительных положительных эффектов, в том числе влияние на обмен липидов, ангиопротективное действие, положительный эффект в отношении диабетической кардиомиопатии и улучшение сосудистой реактивности. На молекулярном уровне многие из этих эффектов опосредованы активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФПК). В гепатоцитах активация АМФПК приводит к снижению активности ацетил-КоА-карбоксилазы и подавлению экспрессии ряда липогенных генов и белков, что, в свою очередь, ведет к увеличению окисления жирных кислот, снижению синтеза липопротеинов очень низкой плотности,

уменьшению стеатоза печени и улучшению печеночной чувствительности к инсулину. Научные исследования с использованием ингибитора АМФПК показывают, что активация АМФПК является необходимой для индуцированного метформинном снижения печеночного глюконеогенеза, отражая непосредственное воздействие препарата на продукцию глюкозы печенью. В скелетных мышцах стимулированный метформинном захват глюкозы совпадает с активацией АМФПК. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние 20 лет среди пациентов с СД2, терапия метформинном, как правило, приводила к 10–30% снижения базальной продукции глюкозы печенью, а также 15–40% повышения суммарного захвата глюкозы в организме (по данным гиперинсулинемических эугликемических клэмпов). Протективный эффект метформина в отношении β-клеток был продемонстрирован в исследованиях *in vitro*, в которых было показано, что инкубация островков Лангерганса, полученных от пациентов с СД2, в присутствии метформина уменьшает нарушения функции β-клеток, ассоциированные с повышением окислительного стресса.

Эффективность при СД2. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 451 пациента показано, что монотерапия метформинном оказывает дозозависимое действие на уровень HbA_{1c}. Разница изменения уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо изменялась от -0,6% до -2,0% по мере увеличения дозы от 500 до 2000 мг метформина в сутки. Хотя в данном исследовании не было продемонстрировано дополнительного сахароснижающего эффекта при назначении метформина в дозе 2500 мг в день, в ряде других исследований было показано, что большие дозы этого препарата оказывают дополнительное воздействие на снижение уровня HbA_{1c}.

Учитывая прогрессирующий характер течения СД2, несмотря на первоначальное снижение уровня HbA_{1c} на фоне монотерапии, со временем происходит ухудшение гликемического контроля. В недавнем исследовании the Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) проводилось сравнение долгосрочной эффективности тиазолидиндиона розиглитазона, препарата сульфонилмочевины глибурида и метформина среди более 4000 пациентов с СД2. На фоне монотерапии каждым из этих препаратов первоначальное снижение уровня HbA_{1c} исчезало примерно через пять лет от начала лечения. В ис-

следовании ADOPT не было выявлено значимых различий в долгосрочной эффективности указанных препаратов, однако сахароснижающий эффект розиглитазона оказался наиболее длительным.

На фоне монотерапии глибуридом отмечалось максимальное первоначальное снижение уровня HbA_{1c} и более быстрая потеря эффективности данного снижения. Длительность эффективности метформина в отношении снижения уровня HbA_{1c} находилась между розиглитазоном и глибуридом. С другой стороны, монотерапия каждым из этих препаратов сопровождалась рядом побочных эффектов.

Лечение розиглитазоном было ассоциировано с наибольшей прибавкой массы тела, отечным синдромом и риском переломов, а прием глибурида приводил к наиболее частым гипогликемиям и также к набору массы тела. На фоне монотерапии метформином отмечалось наименьшее количество нежелательных явлений, включавших только незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Положительный эффект метформина в отношении массы тела, проявляющийся в ее снижении или стабилизации, является широко известным преимуществом этого препарата. Данное свойство метформина было подтверждено результатами исследования UKPDS 34 и в дальнейшем — исследования ADOPT. В частности, в ADOPT снижение массы тела, ассоциированное с приемом метформина, сохранялось в течение пяти лет наблюдения, в то время как терапия розиглитазоном сопровождалась продолжительным набором массы тела; в среднем, разница в изменении массы тела между двумя этими препаратами составила 7 кг.

Метформин обладает также нейтральным/положительным эффектом на артериальное давление и липидный спектр крови. В метаанализе рандомизированных, контролируемых исследований длительностью не менее шести недель, включавшем более 3000 пациентов, была продемонстрирована тенденция к снижению уровней систолического и диастолического артериального давления на фоне терапии метформином по сравнению с плацебо, хотя это снижение не достигло статистической значимости. Было выявлено значимое снижение уровней триглицеридов ($p=0,003$), общего холестерина ($p<0,001$) и холестерина ЛПНП ($p<0,00001$).

Было показано, что лечение метформином ассоциировано со снижением риска развития связанных с СД2 исходов. В исследовании UKPDS 34 интенсивная терапия этим препаратом приводила к значимому снижению риска любого ассоциированного с диабетом исхода и смерти, ассоциированной с диабетом (снижение на 42%, $p=0,017$), по сравнению с традиционной терапией (диета) в течение около десяти лет наблюдения. Терапия метформином также была ассоциирована со сниже-

нием риска развития любого ассоциированного с диабетом исхода по сравнению с интенсивной терапией (хлорпропамидом, глибенкламидом или инсулином; $p=0,003$) и снижением риска инфаркта миокарда по сравнению с традиционной терапией ($p=0,01$).

Побочные эффекты. Гипогликемия является наиболее значимым побочным эффектом при лечении СД2. Терапия метформином ассоциирована с низким риском гипогликемии. Так, в исследовании UKPDS 34 эпизоды тяжелой гипогликемии отмечались у 0,6% пациентов из группы метформина по сравнению с 0,7% пациентов, находившихся на традиционной терапии (диетотерапии), 1,2% — в группе хлорпропамида, 1,0% — в группе глибенкламида и 2,0% — в группе инсулинотерапии. Эпизоды гипогликемии любой тяжести наблюдались у 8,3% пациентов в группе метформина, по сравнению с 7,9, 15,2, 20,5 и 25,5% в группах диетотерапии, хлорпропамида, глибенкламида и инсулина, соответственно.

Наиболее значимые побочные эффекты метформина связаны с желудочно-кишечными симптомами, включающими нарушение вкуса, снижение аппетита, тошноту/рвоту, боли в животе или диарею. Желудочно-кишечные побочные эффекты являются дозозависимыми и могут быть уменьшены при постепенном и медленном увеличении дозы препарата. Тем не менее примерно у 5% пациентов отмечается непереносимость метформина, связанная с вышеописанными нежелательными явлениями.

Лактат-ацидоз является крайне редким, но тяжелым побочным эффектом бигуанидов. Следует отметить, что риск его развития на фоне приема фенформина — бигуанида, в настоящее время не применяющегося в медицинской практике, гораздо выше по сравнению с метформином; наличие этого риска обуславливает ряд противопоказаний к приему метформина.

Применение. В целом, согласно современным рекомендациям, метформин показан всем пациентам с СД2 в возрасте до 70 лет, не имеющим почечной недостаточности, острых или хронических заболеваний или состояний, предрасполагающих к гипоксии, а также хронических заболеваний печени. По мнению ряда экспертов, следует сократить спектр противопоказаний к назначению метформина, связанных с риском лактат-ацидоза.

Например, предполагается, что возраст сам по себе не является противопоказанием для лечения метформином, а также что препарат может быть безопасно применен у пациентов со стабильным течением сердечной недостаточности (New York Heart Association (NYHA) классы I и II), а также у пациен-

тов с почечной недостаточностью, если скорость клубочковой фильтрации составляет не менее 40 мл/мин.

Согласно последним рекомендациям ADA/EASD, начальная доза метформина составляет 500 мг в день с последующей ее медленной титрацией до максимальной эффективной в течение одного-двух месяцев. Несмотря на то, что максимально эффективной дозой метформина считается 850 мг два раза в день, возможно ее увеличение до 3000 мг в сутки с умеренным повышением эффективности препарата.

Как отмечалось выше, монотерапия СД2 со временем теряет свою эффективность, что создает необходимость комбинированного лечения, неизбежного для большинства пациентов. Алгоритм ADA/EASD в этом случае предлагает добавление к терапии метформином препарата сульфонилмочевины, тиазолидиндионов или инсулина. Также возможна комбинация метформина с агонистами инкретинов. Недавние исследования показали, что данные препараты, нейтральные в отношении

массы тела и ассоциированные с очень низким риском гипогликемии, приводят к значимому и дозозависимому снижению уровня HbA_{1c} и хорошо переносятся в комбинации с метформином.

Таким образом, метформин широко применяется в терапии СД2 и может рассматриваться как золотой стандарт среди пероральных сахароснижающих средств. Он эффективен в достижении оптимального контроля гликемии, имеет положительный/нейтральный эффект на массу тела и ассоциирован с низким риском гипогликемии и других серьезных побочных явлений. Учитывая прогрессирующий характер течения СД2, на определенном этапе ведения пациентов требуется назначение комбинированной терапии. Комбинация пероральных сахароснижающих средств позволяет повысить эффективность снижения гликемии, однако ограничивается побочными эффектами и переносимостью препаратов. Перспективными препаратами, которые могут быть использованы в комбинации с метформином, являются агонисты инкретинов.