

## МЕТФОРМИН — ПЕРВЫЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков*

На сегодняшний день препаратами выбора в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа являются бигуаниды. Метформин — единственный представитель этой группы препаратов, который рекомендуется в качестве стартовой терапии СД 2 типа Совместным Консенсусом Американской (ADA) и Европейской (EASD) Международных Ассоциаций по лечению СД [1–3]. Независимо от варианта интенсификации лекарственной терапии, по мере прогрессирования заболевания метформин присутствует во всех схемах лечения.

Метформин в настоящее время является одним из самых широко используемых препаратов в мире [4].

Хотелось бы напомнить, что бигуаниды применяются в медицинской практике уже более шести десятилетий. История использования бигуанидов в эндокринологии прошла длинный путь надежд и разочарований. Первые препараты — фенформин и буформин были сняты с производства в связи с частым развитием лактоацидоза. Метформин же был синтезирован в 1957 году Sterne, а уже с 60-х годов начали проводиться клинические исследования этого нового препарата, в которых, уже тогда, было продемонстрировано, что его применение сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, при этом не влияет на прибавку массы тела и не вызывает гипогликемических состояний. В 1980 году при помощи клэмп-метода

было показано, что метформин снижает инсулинорезистентность.

В 1995 году FDA было разрешено широкое использование метформина в США, а также инициировано исследование по безопасности метформина, в котором было доказано, что он сопоставим с другими сахароснижающими препаратами. Главным отличием метформина, по сравнению с так называемыми «старыми» бигуанидами, является его преимущественное накопление в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, являющихся основным местом образования лактата. На сегодняшний день, при значительно более широком использовании метформина опытному клиницисту-эндокринологу трудно вспомнить хотя бы один случай возникновения лактоацидоза на фоне применения метформина. Исключение составляют пациенты, систематически употребляющие алкоголь. Для них повышается риск возникновения состояний лактоацидоза. По данным клинических исследований, частота метформин-ассоциированного лактоацидоза составляет 8,4 на 100 тыс. пациентов, в то время как при терапии другими сахароснижающими препаратами — 9,0 на 100 тыс. пациентов [5]. При правильном применении метформина лактоацидоз практически не развивается [6].

Значительно возрос интерес к метформину, как единственному представителю группы бигуанидов с минимальными по-

бочными действиями, с конца 80-х годов прошлого столетия. После публикаций результатов Британского проспективного исследования по сахарному диабету (UKPDS), метформин начал широко использоваться в клинической практике [7].

В ставшем к настоящему времени уже классическим исследовании UKPDS был продемонстрирован прекрасный эффект метформина на сердечно-сосудистую систему, в частности у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа. Прием метформина в суточной дозе 1700 мг на протяжении 10 лет достоверно снижал риск развития инфаркта миокарда на 39 %, инсульта на 41 %, а общая смертность в результате уменьшалась на 36 %. Приведенные данные послужили началом нового этапа использования метформина в клинической практике, проведения значительного количества исследований, что способствовало накоплению достаточной доказательной базы.

Современный метформин имеет несколько механизмов действия (см. рис.): улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и, как следствие, снижение гиперинсулинемии, подавление глюконеогенеза (уменьшение повышенной продукции глюкозы печенью), периферический анорексигенный эффект и уменьшение всасывания углеводов в кишечнике, что способствует не только снижению инсулинорезистентности, но и позитивным метаболическим эффектам.

Метформин обладает антигипергликемическим действием, которое заключается в том, что он не влияет на секрецию инсулина  $\beta$ -клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие. Метформин способствует снижению всасывания углеводов в кишечнике, вызывает повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте, усиливает связывание инсулина с рецепторами, экспрессию гена транспортера ГЛЮТ-1, вызывает усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах, транслокацию ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазменной мембраны к поверхностной в мышцах, способствует снижению глюконеогенеза, снижению уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, повышению содержания липопротеинов высокой плотности, уменьшая, в целом, проявления дислипидемий [8–10].

Метформин оказывает легкий анорексигенный эффект, обусловленный непосредственным контактом препарата со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, что приводит к уменьшению аппетита у больных с ожирением и к снижению массы тела, а также препятствует ее увеличению. Препарат также положительно влияет на систему гемостаза [6].

В связи с тем, что метформин снижает тканевую инсулинорезистентность, улучшает показатели углеводного обмена, способствует снижению массы тела, улучшает реологические свойства крови, в настоящее

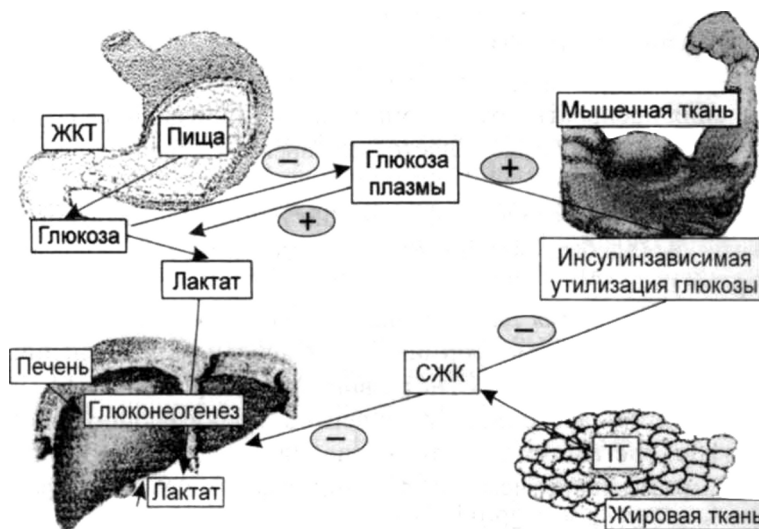


Рис. Механизм действия метформина.

время он широко используется при лечении ожирения, особенно при наличии синдрома инсулинорезистентности [4, 7, 11, 12]. Риск развития гипогликемических состояний и гиперинсулинемии при этом отсутствует.

Традиционно было принято назначать бигуаниды только лицам с ожирением. На сегодняшний день это далеко не так. Конечно же пациенты с СД 2 типа, синдромом инсулинорезистентности с избыточной массой тела или ожирением различной степени находятся первыми по показаниям для назначения метформина. Вместе с тем, имеются также убедительные доказательства о необходимости в приеме метформина лицами с нормальной массой тела. В этих случаях имеются в виду пациенты с инсулинорезистентностью, о которых уже многократно говорилось, с синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и др. [10, 13, 14]. Общепризнано, что метформин является препаратом, не вызывающим прибавки массы тела.

Все вышеперечисленные положительные эффекты метформина способствовали значительному расширению области его применения. Следует напомнить, что препараты группы метформина нашли свое использование и в педиатрической практике. В соответствии с Американскими и Европейскими рекомендациями, метформин достаточно широко назначается подросткам старше 10 лет, страдающим СД, и без этого заболевания. С учетом того, что препарат не вызывает опасных, в первую очередь для пожилых людей, гипогликемических состо-

яний, обладает кардиопротекторными свойствами, показано его использование также и в гериатрической практике.

Важным направлением является возможность применения метформина в качестве инсулинсенситайзера в комплексном лечении НАЖБП [10]. В последние годы в этой области проводится большое количество исследований. НАЖБП является частым сопутствующим заболеванием при СД 2 типа, а ряд исследований трактует НАЖБП как еще одно из составляющих синдрома инсулинорезистентности.

Ранее нами был опубликован обзор об антионкогенных эффектах метформина [15], в котором приведен ряд убедительных доказательств, продемонстрировавших, что метформин подавляет пролиферацию раковых клеток, снижает их жизнеспособность, а также опосредованно оказывает антинеопластические эффекты.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что метформин на сегодняшний день является самым назначаемым препаратом в мире у пациентов с СД 2 типа. К сожалению, отстает в этом наша страна. Ряд эндокринологов с опаской относятся к назначению метформина, совершенно необоснованно сужая показания к его назначению. По-видимому, это происходит в силу некоторой некомпетентности. Целью данного сообщения было еще одно напоминание о важных и необходимых эффектах, которые оказывает метформин у пациентов с СД 2 типа, синдромом инсулинорезистентности и другими сопутствующими заболеваниями.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D. Nathan [et al.] // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1963–1972.
2. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus [Text] / American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocrinol. Pract.* — 2007. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 1–68.
3. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D. Nathan [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 1–30.
4. Cusi, K. Metformin: a review of its metabolic effects [Text] / K. Cusi, R. DeFronzo // *Diabetes Reviews*. — 1998. — Vol. 6. — P. 89–131.
5. Мамедов, М. Н. Метформин от А до Я [Текст]: руководство для врачей / М. Н. Мамедов. — М.:

- Издатель ООО Рекламная группа «ПРЕСТО», 2008. — 48 с.
6. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) [Текст] / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева [и др.] — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — С. 259–260.
  7. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood — glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [Text] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
  8. *Bolego, C.* Cardiovascular risk in diabetic women [Text] / C. Bolego, A. Poli, R. Paoletti // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2003. — Vol. 5. — P. 3–10.
  9. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях (монография) [Текст] / Н. А. Кравчун, Ю. И. Караченцев, О. А. Гончарова [и др.] — Х.: Прапор, 2008. — 224 с.
  10. Metformin. The gold standard. A scientific handbook [Text] / C. J. Bailey, I. W. Campbell, J. C. N. Chan [et al.] // Editors. England.: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. — P. 89–255.
  11. *Мамедов, М.* Эффективность и безопасность пролонгированной формы метформина у больных с метаболическим синдромом и предиабетом [Текст] / М. Мамедов, В. Шишкова // *Врач*. — 2008. — № 7. — С. 50–54.
  12. *Панькив, В. И.* Применение метформина пролонгированного высвобождения у больных сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности достижения компенсации [Текст] / В. И. Панькив // *Международ. эндокринолог. журн.* — 2011. — № 4 (36). — С. 92–95.
  13. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance [Text] / J. Tuomilehto, J. Lindstrom, J. G. Eriksson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343–50.
  14. Cochrane Database of systematic Reviews [Text] / S. R. Salpeter, E. Gyerber, G. Pasternak [et al.], 2006. — Issue 3.
  15. *Кравчун, Н. А.* Инсулинорезистентность и канцерогенез [Текст] / Н. А. Кравчун // *Міжнар. ендокринолог. журн.* — 2010. — № 5 (29). — С. 55–59.