

Метформин: новые возможности применения

Жердева Н.

Резюме

Метформин является одним из наиболее изученных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета. Однако, невзирая на многолетнюю историю его применения, сфера терапии метформином все еще расширяется.

В настоящей статье представлены последние данные о применении метформина не только при сахарном диабете, но и при других заболеваниях.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, сердечная недостаточность, гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени

Метформин на сегодняшний день является одним из наиболее изученных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета (СД). Но, несмотря на свою многолетнюю историю применения у пациентов с СД, этот препарат остается не до конца прочитанной книгой. И с каждым годом мы получаем новые данные, открывающие применение метформина совершенно с неожиданных позиций. Казалось, там, где раньше метформин не рекомендовался к применению, сегодня он становится препаратом первой линии.

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, метформин рекомендуется назначать как препарат первой линии наряду с модификацией образа жизни пациентам с СД 2 типа [1].

Его основное гипогликемическое действие заключается в ингибировании синтеза глюкозы в печени и в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину на уровне рецепторных и пострецепторных путей передачи инсулинового сигнала. Кроме того, метформин замедляет всасывание глюкозы на уровне тонкой кишки, пода-

вляет липолиз в висцеральной жировой ткани, что приводит к снижению поступления свободных жирных кислот в печень [2, 3]. Метформин в монотерапии снижает уровень гликозилированного гемоглобина до 1,5 %. Но даже при исходном нормальном уровне гликемии метформин не вызывает гипогликемических состояний, что является его преимуществом.

Как видно из таблицы 1, у метформина множество положительных свойств.

Метформин и сердечно-сосудистые заболевания

Влияние метформина на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа было показано впервые в исследовании UKPDS [5-7]. В этом исследовании пациенты с впервые установленным диагнозом «СД 2 типа» наблюдались 11 лет и были рандомизированы в группу интенсивного контроля уровня глюкозы и группу обычного контроля (на основе диеты, физических нагрузок, похудения). В группе интенсивного лечения, пациенты которой принимали метформин, достоверно, по сравнению с группой контроля, снизилась смертность от всех причин, смертность, связанная с СД, частота инфаркта миокарда и суммарное количество осложнений, связанных с диабетом. В то же время в группе леченных препаратами

Жердева Н., доцент, к. мед. н.

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика,
кафедра диабетологии

сульфонилмочевини/инсулином влияние на указанные конечные точки было достоверным. В исследовании Evans J.M. et al. смертность в группе монотерапии метформинном была в 3,7 раза меньше, чем в группе монотерапии препаратами сульфанилмочевини [8]. Согласно данным метаанализа Cochrane, использование метформина, особенно у пациентов с ожирением, способствует снижению риска общей смерти при интенсивном контроле уровня глюкозы по сравнению с интенсивным контролем с помощью препаратов сульфанилмочевини или монотерапией инсулином [9].

В 2011 году опубликованы результаты исследования Aguilar D. et al., в котором изучалась возможность применения метформина у больных с сердечной недостаточностью (СН) и СД, которые лечились амбулаторно в Ветеранском центре. Всего было включено 6185 пациентов, 1561 (25,2 %) из них принимал метформин. Ко 2 году наблюдения умерло 15,8 % пациентов в группе метформина и 25,5 % в группе не принимавших его ($P < 0,001$). При проведении статистического анализа ($n=2874$) оказалось, что риск возникновения смерти в группе метформина был на 24 % ниже ($P < 0,01$). По частоте госпитализаций по поводу СН и общей госпитализации группы достоверно не отличались. На основании этого авторы сделали вывод, что терапия метформинном ассоциируется с более низкой смертностью пациентов с СН и СД 2 типа, которые лечатся амбулаторно [10].

Еще одной группой исследователей была проведена работа, цель которой состояла в оценке безопасности терапии метформинном и ее влияния на клинический, гемодинамический, функциональный и нейрорегуляторный статус у больных с хронической СН (ХСН) и СД 2 типа. Был обследован 81 пациент с легкой и умеренной ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45 % и СД 2 типа. В результате рандомизации были сформированы 2 группы – активного ($n=41$) и обычного ($n=40$) лечения СД. Дополнительно

Таблица 1. Эффекты метформина

Фактор	Эффект метформина
Инсулинорезистентность	Улучшает чувствительность к инсулину, снижая кардиоваскулярный риск
Ожирение	Уменьшая висцеральный жир, уменьшает выработку фетуина А, что приводит к снижению инсулинорезистентности
Гиперинсулинемия	Снижает базальную секрецию инсулина
Гипергликемия	Снижает гликемию, как следствие – снижает содержание продуктов усиленного гликозилирования, что приводит к уменьшению оксидативного стресса
Повышенный уровень холестерина общего, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов	Замедляет процессы атерогенеза
Нарушенная микроциркуляция	Улучшает микроциркуляцию, увеличивает кровоток в тканях
Противовоспалительные компоненты	Уменьшает адгезии воспалительных клеток на эндотелий, снижает атерогенез
Острофазные белки	Снижает С-реактивный белок, приводит к снижению кардиоваскулярного риска
Свободные радикалы	Снижает уровень свободных радикалов, уменьшая апоптоз эндотелия и уменьшая оксидативное повреждение клеточных компонентов
Тромбогенные факторы	Снижая уровень некоторых тромбогенных факторов, снижает риск внутрисосудистого тромбоза

Примечание: адаптировано из статей Горбенко Н. И., Горшунской М. Ю., Радченко А. Д. [2, 4].

в группе активной терапии был проведен анализ данных, полученных у больных, которые непрерывно лечились метформинном на протяжении 12 месяцев ($n=30$) по сравнению с больными, никогда не получавшими метформин ($n=8$). Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 12 месяцев. За весь период наблюдения при разных вариантах сравнительного анализа не было выявлено ни одного случая лактатацидоза. Практическое отсутствие положительного

влияния метформина на гликемию при исходно невысоком ее уровне сопровождалось улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики, увеличением функциональных возможностей пациентов, улучшением качества жизни, уменьшением числа случаев декомпенсации ХСН и снижением степени активации симпатико-адреналовой системы [11]. По-видимому, такая динамика обусловлена наличием у метформина кардиопротективных свойств, что делает оправданным его применение у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Метформин и хроническая болезнь почек

В 2008 году опубликованы рекомендации сотрудников Западного лондонского центра заболеваний почек и трансплантологии Herrington W.G. и Levy J.V., в которых говорится о том, что [12]:

- терапия метформином может продолжаться при мягкой (скорость клубочковой фильтрации (КФ) 60-90 мл/мин) и умеренной (скорость КФ 30-60 мл/мин) почечной дисфункции, но с определенными предосторожностями;
- доза как стартовая, так и максимальная должны быть уменьшены в два раза при скорости КФ >60 мл/мин и еще в два раза при снижении скорости <60 мл/мин;
- сниженная функция почек требует более частой повторной ее оценки;
- при скорости КФ 30-60 мл/мин необходимо оценить риск и пользу дальнейшего использования метформина, но в настоящее время нет убедительных данных, на какой препарат следует заменить метформин;
- не существует убедительных данных о большом вреде метформина при скорости КФ <30 мл/мин, хотя такие пациенты могут иметь сопутствующие состояния (сепсис, ишемия конечностей), способствующие развитию гипоксии и, соответственно, увеличивающие риск негативного влияния метформина;
- при острых и хронических состояниях, предрасполагающих к гипоксии или ухудшению функции почек (инфаркт миокар-

да, сепсис, шок, операция), терапия метформином должна быть прекращена, как и при проведении рентгенконтрастных исследований;

- не следует назначать метформин при печеночной недостаточности, хроническом алкоголизме, беременности.

Метформин и заболевания печени

В клинической практике мы часто сталкиваемся с таким заболеванием, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность в общей популяции которой колеблется в пределах от 20 до 40 % [13, 14]. Инсулинорезистентность (ИР) присутствует у 66-83 % пациентов с НАЖБП, поэтому в клинической практике очень часто встречается сочетание СД 2 типа и НАЖБП. Частота НАЖБП среди пациентов с СД 2 типа, по данным различных исследований, составляет 50-80 %. Известно, что именно НАЖБП является одной из основных причин хронического синдрома цитолиза и самым распространенным заболеванием печени в популяции во всем мире [15].

Понятие НАЖБП включает как простой стеатоз без повреждения гепатоцитов, так и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с возможным развитием фиброза, цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП может иметь прогрессирующее течение – от стеатоза (накопления триглицеридов более чем в 5 % гепатоцитов) до НАСГ (стеатоз + воспаление) и цирроза печени [16]. При этом пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета. Сочетание СД 2 типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП: при проведении пункционной биопсии пациентам, ранее не наблюдавшимся по поводу заболевания печени, среди лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени был обнаружен в 100 % случаев, в 50 % – стеатогепатит, в 19 % – цирроз печени. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2-3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без

диабета. Пациенты с СД 2 типа и НАЖБП, по сравнению с пациентами с СД 2 типа, но без признаков поражения печени, имеют более выраженные метаболические нарушения, включая бóльший объем висцеральной жировой ткани и выраженность ИР, более тяжелую дислипидемию и более высокий уровень маркеров воспаления – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), тесно связанного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа [17].

Было показано, что у пациентов с СД 2 типа НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины интима-медиа, повышением риска образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также бóльшей распространенностью сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. НАЖБП у пациентов с СД 2 типа увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 53 % независимо от других факторов риска. Кроме этого, НАЖБП у пациентов с СД 2 типа связана со специфической ИР кардиомиоцитов и снижением резерва коронарного кровотока, что, в свою очередь, уменьшает порог развития гипоксии и повреждения миокарда. Применение метформина у пациентов с НАСГ способствует уменьшению гепатомегалии, болевого абдоминального, диспептического синдромов, снижению уровней трансаминаз, улучшению показателей липидного спектра, а также морфологических изменений по результатам биопсии печени (активность воспаления, замедление прогрессирования фиброзных изменений в печени). Экспериментальные и клинико-морфологические исследования доказали безопасность и эффективность метформина в качестве терапии у пациентов с НАЖБП [18, 19].

В 2001 г. Marchesini et al. провели первое пилотное нерандомизированное исследование с использованием метформина (1,5 г в сутки в течение четырех месяцев) у 20 пациентов с НАСГ без СД. Авторы установили достоверное улучшение показателей ИР, уровня аминотрансфераз, морфологии и объема в группе больных, получающих метформин, по сравнению

с пациентами, которые находились только на диетическом режиме. Другое небольшое исследование было посвящено применению метформина по сравнению с диетой у 17 рандомизированных пациентов без СД (доза препарата составляла 850 мг дважды в сутки). Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), индекса массы тела и ИР достоверно улучшились только в группе, получавшей метформин [18].

Хронические вирусные поражения печени являются одной из главных причин роста смертности населения от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В настоящее время в качестве весьма значимого прогностического фактора снижения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) при хроническом гепатите С (ХГС) особый интерес представляет ИР. Так, при анализе 114 взрослых (старше 18 лет) пациентов с ХГС, впервые проходивших лечение при помощи ПегИФН 2b и рибавирина в Центре изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РФ, Москва) в 2008-2010 гг., исходно ИР (НОМА-индекс более 2) выявилась у 59 пациентов. Пациенты, имевшие ИР, были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы ($n=22$) с ИР, но без нарушений углеводного обмена, назначался метформин в дозе 20 мг/кг/сут. Метформин назначался либо одновременно с ПВТ, либо за 3-6 месяцев до начала ПВТ и далее в течение всего курса терапии. Пациенты второй (контрольной) группы метформин не получали ($n=37$).

Среди пациентов с вирусом гепатита С-1 (HCV-1), получающих метформин и достигших устойчивый вирусологический ответ (УВО), у 88 % пациентов определялась низкая вирусная нагрузка (более 600 000 МЕ), а среди пациентов с HCV-1, не получавших метформин, достигших УВО, – у 80 % определялась низкая вирусная нагрузка (более 600 000 МЕ), $p=0,88$.

В группе пациентов, получавших метформин (группа 1) в течение ПВТ, доля достигших УВО составила 95 %, тогда как

в группе пациентов, не получавших метформин (группа 2), число достигших УВО составило 37 %, $p=0,0001$.

Частота достижения УВО отдельно анализировалась в данных группах также в зависимости от генотипа HCV. Так, пациенты с 1-м генотипом HCV, получающие метформин, достигли УВО в 89 % случаев, а пациенты с 1-м генотипом HCV, не получавшие метформин, – лишь в 60 %, $p=0,0001$. Пациенты с 2/3 генотипом HCV, получавшие метформин, достигли УВО в 100 %, в то время как пациенты, не получавшие метформин, – в 84 %, $p=0,0001$.

Результаты данного исследования показали, что коррекция ИР метформином оправдана, начиная от значения НОМА-IR 2, при любом генотипе HCV и значительно улучшает результаты лечения Пег-ИФН 2b и рибавирином. Метформин в качестве третьего компонента терапии Пег-ИФН 2b и рибавирином безопасен и эффективен. Медикаментозная коррекция ИР – новая цель в лечении гепатита С [20].

Romero-Gomez M. et al. провели проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 19 испанских больницах [21]. В исследование вошли 123 пациента с генотипом HCV-1 и ИР (НОМА-IR более 2). Увеличение частоты УВО достоверно различалось у женщин, получающих метформин. Авторы заключили, что применение схемы ПегИнтерферон + рибавирин + метформин должно быть стандартом лечения у женщин с ХГС и ИР, так как это значительно увеличивает частоту достижения УВО. Также авторы сообщили о немаловажном факте хорошей переносимости пациентами этой трехкомпонентной терапии [22].

Метформин и медулярный рак щитовидной железы

Группой авторов было проведено еще одно интересное клиническое исследование, в котором оценивалось влияние метформина на клетки медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

Проведена оценка роста, жизнеспособности, миграции и устойчивости к аноикису клеток МРЩЖ с использованием двухклеточных линий (ТТ и МZ-CRC-1). Экспрессия молекулярных мишеней метформина исследована в клеточных линиях МРЩЖ и в 14 образцах человеческой ткани, пораженной МРЩЖ. Было определено, что метформин ингибирует рост и снижение экспрессии циклина D1 в клетках МРЩЖ. Лечение метформином ассоциировалось с угнетением mTOR/p70S6K/pS6, сигнализации и снижением регуляции pERK в обеих (ТТ и МZ-ВРК-1) клеточных линиях МРЩЖ. Не выявлено влияния метформина на миграцию клеток МРЩЖ, но определялось снижение способности клеток образовывать многоклеточные сфероиды при отсутствии условий плотного прилегания. Исследователи сделали выводы, что угнетение роста клеток МРЩЖ под действием метформина связано со снижением регуляции mTOR/6SK и pERK сигнальных путей. Выявление молекулярных мишеней метформина в клетках МРЩЖ определяет потенциальную возможность применения препарата в лечении пациентов с данной патологией [22].

На сегодняшний день метформин представлен на рынке Украины препаратами отечественного производства (производитель – компания Фармак), такими как Диаформин 1000 мг, Диаформин SR 500 мг и Диаформин SR 1000 мг, которые не уступают по безопасности, эффективности, биоэквивалентности оригинальному препарату [23].

Таким образом, метформин на сегодняшний день является не только сахароснижающим препаратом первой линии в лечении СД, но и препаратом, улучшающим ФК ХСН и показатели центральной гемодинамики. Кроме того, он отличается увеличением функциональных возможностей пациентов, улучшением качества жизни и антионкогенным влиянием на МРЩЖ, уменьшением числа случаев декомпенсации ХСН и снижением степени активации симпатико-адреналовой системы, уменьшает проявления НАЖБП, но и способствует формированию УВО при лечении вирусного гепатита С.

Литература

1. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 1-11.
2. Горбенко Н. И., Горшунская М. Ю. Метформин – средство выбора для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Укр. мед. часопис*. – 2005. – № 4. – С. 29-36.
3. Толкачева В., Виллевалде С., Кобалава Ж. Применение метформина у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Фармакотерапия*. – № 2. – 2010. – С. 16-23.
4. Радченко А. Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом: взгляд кардиолога // *Артериальная гипертензия*. – 2011. – 3(17).
5. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854-865.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
8. 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.
9. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for diabetes Mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 20 (3):CD002966.
10. Aguilar D., Wenyaw Chan W., Bozkurt B. et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients With Diabetes and Heart Failure // *Circulation: Heart Failure*. – 2011 – Vol. 4. – P. 53-58.
11. Лапина Ю., Нарусов О. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования “Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с сахарным диабетом у больных хронической сердечной недостаточностью” // *Ж. Кардиология*. – 2008 - №3 – С. 58-68.
12. Herrington W., Levy J. B. Metformin: effective and safe in renal disease? // *Int. Urol. Nephrol.* – 2008. – Vol. 40. – P. 411-417.
13. Loria P., Lonardo A., Bellentani S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // *Nutrition Metabolism Cardiovascular Diseases*. – 2007. – Vol. 17 (9). – P. 684-698.
14. Урбанович А. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов із цукровим діабетом 2 типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2009. – № 2 (20). – С. 38-42.
15. Mazza A., Fruci B., Garinis G. A. et al. The role of metformin in the management of NAFLD // *Experimental Diabetes Research*. – 2012. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/716404>
16. Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies // *Gastroenterology*. – 2009. – 137. – 1912-1933. [PubMed]
17. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012.
18. Паньків В. СД 2 типу і неалкогольна жирова хвороба печінки. Ефекти метформіну // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2013. – 5(53).
19. Nar A., Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease // *Acta Diabetologica*. – Vol. 46 (2). – P. 113-118.
20. Хафисова О., Поликарпова Т. и др. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа // “Вестник РУДН”, Серия Медицина 2011. – № 2.
21. Romero-Gomez M., Diago M., Andrade R. J. // *Hepatology*. – 2009. – Dec, 50 (6). – P. 1702-8.
22. Khoperia V. G., Vasko V. V. Effect of metformin on the medullary thyroid cancer cell // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2013. – 5(53).
23. Mean Plasma Metformine Concentrations vs Time curve for Test (Diaformine) and Reference (Glucophage) // PKanalysis/063-09/Analysis/Mean Plot/pcg(12-Mar-2010).

Abstract

Nowadays metformin is one of the most studied medications used to treat diabetes. However, despite the long history of its application, the area of treatment with metformin is still expanding.

This article presents the latest data about using metformin not only in diabetes, but also in other diseases.

Keywords: metformin, diabetes mellitus, heart disease, hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease
