

Применение метформина в клинической практике

Расширенный реферат статьи Sanchez-Rangel E., Inzucchi S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes // Diabetologia. 2017 Sep; 60 (9): 1586–1593.

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

Резюме

Метформин является одним из самых популярных пероральных сахароснижающих препаратов, получивших всеобщее признание как препарат для оптимального начала лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Интересно заметить, что по-прежнему существуют разночтения в отношении точного механизма действия препарата, который, как считается, связан со снижением продукции глюкозы в печени. В настоящее время, по данным различных рекомендаций [включая рекомендации Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA)] по лечению СД2, метформин рекомендуется в качестве первой линии терапии. Данное привилегированное положение объясняется его эффективностью, низкой стоимостью, нейтральным влиянием на массу тела и безопасностью в отношении гипогликемий. Другими преимуществами препарата, описанными в литературе, являются некоторое улучшение показателей липидного спектра, уменьшение провоспалительных маркеров, а также снижение риска развития сердечно-сосудистых событий, по-видимому, по механизму, не связанному с его сахароснижающим действием. Появившиеся новые данные ставят под сомнение существовавшее ранее мнение об отмене приема данного препарата у пациентов с легкой и умеренной хронической болезнью почек (ХБП). В последние годы рекомендации, регламентирующие использование метформина у пациентов со стабильной умеренной ХБП, становятся более мягкими.

Введение

Метформин гидрохлорид, бигуанид, является самым популярным пероральным сахароснижающим средством в большинстве стран мира, и его принято рассматривать в качестве базовой терапии для людей с впервые выявленным СД 2 типа (СД). Данная репутация была заработана благодаря его эффективности в отношении снижения уровня глюкозы, низкой стоимости, нейтральному влиянию препарата на массу тела, общему профилю полной безопасности (в особенности от отсутствия гипогликемий в качестве побочного действия), а также немногочисленным сведениям о его кардиопротективных свойствах [1].

Производное гуанидина, которое первоначально было извлечено из растения *Galega officinalis* (козлятник лекарственный), или французской сирени, метформин, впервые было синтезировано в 1922 г. и представлено в качестве лекарственного средства для людей в 1957 г. после исследований Жана Стерна [2]. Его популярность возросла после окончательного одобре-

ния в США в 1994 г., хотя до этого препарат уже широко применялся в Европе и других регионах мира [3].

Эффективность препарата была продемонстрирована в монотерапии, а также в сочетании с другими сахароснижающими средствами, применяющимися для лечения СД2. Основываясь на этих важных характеристиках, по-прежнему существует большой интерес к этому сахароснижающему препарату — даже сейчас, спустя много лет после его включения в фармакопею диабета. Интересно, что, несмотря на эту популярность, по-прежнему существуют разногласия в отношении точного механизма действия препарата, несмотря на то что большинство данных указывают на снижение первичной продукции глюкозы в печени [4]; последние данные демонстрируют, что некоторые эффекты препарата могут способствовать высвобождению инкретиновых гормонов из клеток кишечника. Далее мы рассмотрим наиболее важные аспекты применения метформина в клинической практике.

Применение в качестве первой линии терапии СД2

Как уже было отмечено, большинство существующих рекомендаций расположили метформин на первом месте в качестве стартовой терапии у лиц, неспособных достичь целевых значений гликемии на фоне соблюдения диеты и изменения образа жизни [5]. В настоящее время применение метформина настолько широко распространено, что практически все программы по разработке лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета включают серию исследований, которая заключается в добавлении исследуемого соединения к базовой терапии метформином.

Эффективность препарата лучше всего освещена DeFronzo и соавт. в докладе за 1995 г. В протоколе 1 этого исследования 289 пациентам с ожирением и декомпенсированным сахарным диабетом, которые находились лишь на диетотерапии, назначался метформин или плацебо (форсированное титрование от 850 мг один раз в сутки до 850 мг три раза в сутки, в случае если глюкоза в плазме на-

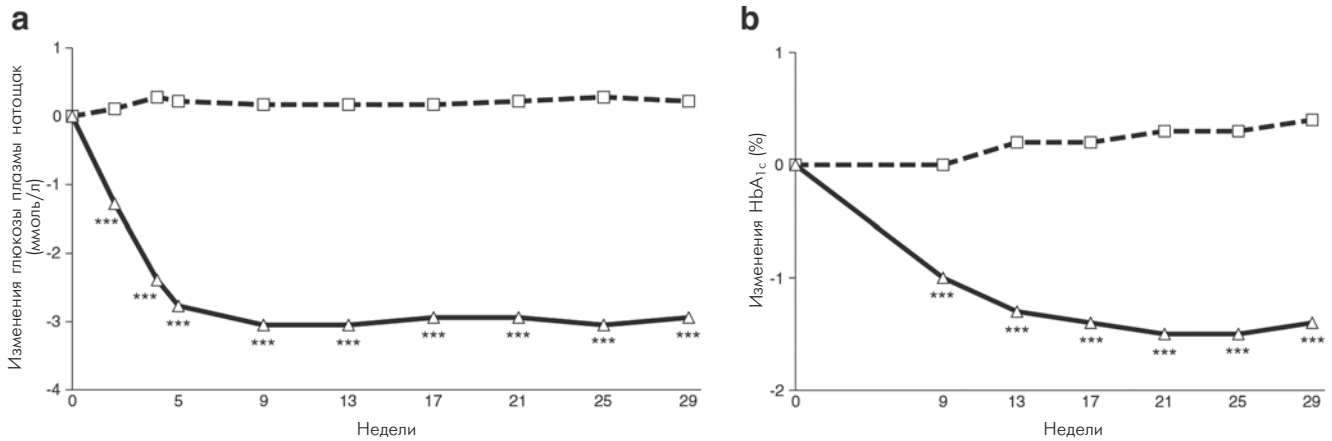


Рис. 1. Среднее изменение (а) уровня глюкозы плазмы натощак и (б) HbA_{1c} по данным многоцентрового исследования Метформина. Протокол 1. Участники (n = 143) с декомпенсированным СД2, рандомизированные в группу лечения метформин (треугольники со сплошной линией), имели лучший гликемический контроль по сравнению с группой (n = 146) плацебо (квадраты с пунктирной линией) ***p < 0,001 vs плацебо. Рисунок взят из The New England Journal of Medicine, DeFronzo et al, Эффективность метформина у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом, 333: 541–549. Чтобы преобразовать значения HbA_{1c} % в ммоль/моль, умножьте на 10,929

тощак превышала 7,8 ммоль/л и при хорошей переносимости препарата). Через 29 недель прием метформина приводил к снижению среднего уровня глюкозы в плазме натощак до 10,6 ммоль/л vs 13,7 ммоль/л на фоне плацебо (p < 0,001); при сравнении с сопоставимыми исходными значениями глюкоза в плазме натощак снижалась на 2,9 ммоль/л в группе метформина и увеличивалась на 0,3 ммоль/л в группе плацебо. На фоне приема метформина среднее значение HbA_{1c} уменьшилось с 8,4 % (68,3 ммоль/моль) до 7,1 % (54,1 ммоль/моль), а в группе плацебо оно увеличилось с 8,2 % (66,1 ммоль/моль) до 8,6 % (70,5 ммоль/моль; p < 0,001) (рис. 1) [6].

Как продемонстрировал Гербер и его коллеги, эффективность препарата зависит от дозы, они исследовали фармакодинамику метформина на фоне различных режимов дозирования в сравнении с плацебо в течение 14 недель у 451 пациента с СД2. Минимальная эффективная доза метформина составила 500 мг в день, а максимальная эффективность достигалась в дозе 2000 мг в день. В то время как для некоторых пациентов в данном исследовании эффективной дозой было 2500 мг в сутки, в общем-то, не было отмечено значимых различий в уровне глюкозы плазмы натощак и гликированном гемогло-

бине при сравнении с дозой 2000 мг в сутки (рис. 2).

При применении в дозе 500 мг метформин способствовал снижению уровня глюкозы плазмы натощак (по данным скорректированного среднего значения) на 1,1 ммоль/л и снижению уровня HbA_{1c} на 0,9 % (9,8 ммоль/моль, за вычетом эффекта плацебо); при приеме 2000 мг снижение уровней ГПН и HbA_{1c} составляло 4,3 ммоль/л и 2,0 % соответственно (21,9 ммоль/моль, p ≤ 0,01) [7]. В обоих исследованиях была отмечена хорошая переносимость препарата с преобладанием легких желудочно-кишечных (ЖК) побочных эффектов и отсутствие увеличения риска развития гипогликемий. Начиная с этих первых исследований последующие краткосрочные исследования (обычно 3–6 месяцев) с использованием метформина показали среднее снижение HbA_{1c} от 1 % (10,9 ммоль/моль) до 1,5 % (16,4 ммоль/моль), в некоторой степени зависящее от исходного уровня гликемии. В прямых сравнительных исследованиях было показано, что препарат обладает равной эффективностью с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионами и агонистами рецептора ГПП-1 и в целом более сильной эффективностью по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП4) [8, 9]. Исследова-

ние исходов прогрессирующего сахарного диабета [ADOPT, 2006] являлось долгосрочным рандомизированным двойным слепым контролируемым клиническим исследованием, сравнивающим длительность эффективности поддержания гликемического контроля на фоне приема сульфонилмочевины (глибенкламид, известный как глибурид в США и Канаде), метформина и тиазолидиндиона (росиглитазон), применяемых в качестве стартовой терапии у пациентов с впервые выявленным СД2. Через 5 лет скорость развития «безуспешного контроля гликемии» на фоне монотерапии (определяемое как глюкоза в плазме натощак более 10,0 ммоль/л) была наименьшей на фоне приема росиглитазона (15 % участников), средней на фоне приема метформина (21 %) и наибольшей при приеме глибенкламида (34 %). Аналогичные результаты были получены при использовании альтернативного и, возможно, более традиционного определения неэффективности проводимой сахароснижающей терапии при уровне глюкозы в плазме выше 7,8 ммоль/л.

По сравнению с глибенкламидом, применение метформина было ассоциировано с 46 % (p < 0,001) относительным снижением риска развития неэффективности монотерапии. Тем не менее длительность гликемического контроля

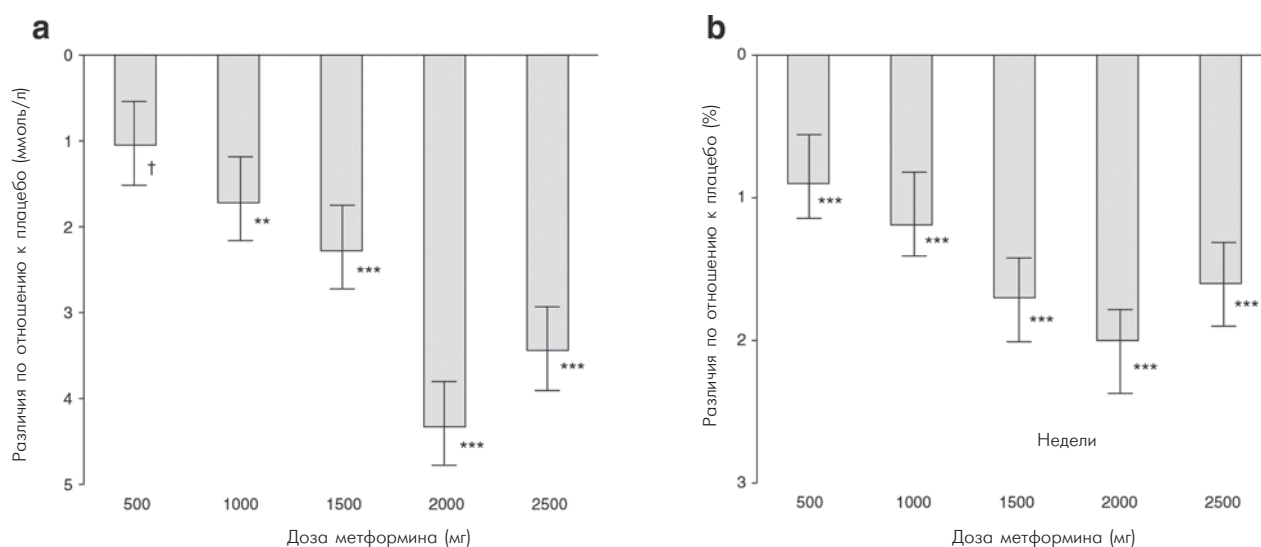


Рис. 2. Рис. 2. Средние значения (\pm CO) уровня глюкозы плазмы натощак (а) и HbA_{1c} (б) за вычетом эффекта плацебо, по данным 11-недельного исследования 451 пациента с СД2, рандомизированного в группы лечения различными дозировками метформина или плацебо. † $p = 0,054$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ vs плацебо. Рисунок взят из The American Journal of Medicine, 103, Garber et al. Эффективность применения метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования дозозависимого эффекта. 491–497, Copyright 1997, with permission from Elsevier [7]. Чтобы преобразовать значения HbA_{1c} % в ммоль/моль, умножьте на 10,929

на фоне приема метформина была не такой большой, как у росиглитазона (на 63 % меньше риск развития неэффективности монотерапии, чем у глибенкламида, и на 32 % меньше, чем на фоне метформина, $p < 0,001$). Оптимальный гликемический контроль, определяемый средним значением HbA_{1c}, поддерживаемым на уровне ниже 7 % (53,0 ммоль/моль), был самым длительным на фоне приема росиглитазона (57 месяцев), средним на фоне метформина (45 месяцев) и самым коротким на фоне приема глибенкламида (33 месяца) [10]. Данное знаковое исследование еще раз продемонстрировало прогрессирующий характер СД2, о чем первоначально было отмечено в исследовании UKPDS (британское проспективное исследование сахарного диабета) в 1998 г. [11]. Это также служит напоминанием о том, что метформин, несмотря на то что на первый взгляд эффективнее замедляет прогрессирование диабета, чем препараты из группы секретогов, по-видимому, практически не сохраняет функцию β -клеток. Данное утверждение можно было бы также рассматривать как один из выводов Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention

Program — DPP), в ходе которой было установлено, что переход от нарушения толерантности к глюкозе к развитию СД2 был наиболее замедлен на фоне изменения образа жизни и почти в два раза эффективнее, чем на фоне приема метформина [12].

Применение метформина в составе комбинированной терапии СД2

Метформин также эффективен при применении в составе различных комбинированных схем терапии. В настоящее время подобное прогрессирующее усиление терапии является практически правилом лечения СД2 в связи с вышеупомянутым снижением секреторной способности β -клеток, характеризующим это заболевание. Благодаря своему уникальному механизму действия и отсутствию увеличения риска развития гипогликемии в качестве побочного эффекта, препарат хорошо сочетается с другими сахароснижающими препаратами. Как уже было отмечено ранее, все программы, связанные с исследованием новых лекарственных препаратов для лечения СД2, включают обширные исследования таких комбинаций лечения. Действительно, наиболее

распространенным агентом, включенным в состав комбинированного таблетированного препарата с фиксированными дозировками, является метформин. В более ранних исследованиях, в которых участвовали производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и инсулин, эффективность метформина оценивалась при добавлении к данной базовой терапии. Несмотря на то что установилась популярность бигуанида в качестве первой линии терапии, в исследованиях новейших сахароснижающих препаратов они подтверждали свою эффективность при добавлении к базовой терапии метформином.

Ниже мы кратко рассмотрим наиболее популярные сочетания. Важно отметить, что, несмотря на то что эти испытания были относительно краткосрочными, основное внимание уделялось вариативности эффективности гликемического контроля. Не было проведено оценки более значимых показателей, таких как отдаленные микро- или макрососудистые исходы на фоне проводимой терапии.

Метформин и производные сульфонилмочевины

Наиболее часто назначаемой является комбинация метформина и

производные сульфонилмочевины. В протоколе 2 вышеупомянутого исследования DeFronzo et al. 632 пациента с декомпенсированным сахарным диабетом (определяемым по уровню глюкозы в плазме натощак от 7,8 ммоль/л и выше в двух измерениях) на фоне приема глибенкламида были рандомизированы на три группы: продолжение терапии глибенкламидом, перевод с глибенкламида на метформин или добавление метформина к производному сульфонилмочевины. В течение 29 недель исследования лучший гликемический контроль был отмечен на фоне применения комбинации препаратов по сравнению с монотерапией глибенкламидом [средний уровень глюкозы в плазме натощак 10,5 vs 14,6 ммоль/л, $p < 0,001$; HbA_{1c} 7,1 % (54,1 ммоль/моль) vs 8,7 % (71,6 ммоль/моль), $p < 0,001$]. Перевод на монотерапию метформином в конечном счете продемонстрировал сравнимые результаты с группой, оставшейся на терапии глибенкламидом, и, следовательно, не обеспечил должного контроля гликемии (рис. 3) [6].

Аналогичные результаты были обнаружены в другом многоцент-

ровом исследовании с участием 372 пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом, получавших метформин в дозе 2250 мг. В этом случае добавление глимегирида к метформину приводило к улучшению гликемического контроля по сравнению с переводом на монотерапию глимегиридом или продолжением монотерапии метформином.

Комбинированная терапия была значительно более эффективной в отношении снижения уровня HbA_{1c} по сравнению с монотерапией метформином [-0,74 % vs +0,07 % (-8,1 vs +0,8 ммоль/моль), $p < 0,001$] и глимегиридом [-0,74 % vs +0,27 % (-8,1 vs +3,0 ммоль/моль), $p < 0,001$] [13].

Метформин и инсулин

В 16-недельном рандомизированном клиническом исследовании с участием 390 пациентов с СД2, сравнивающим добавление метформина к терапии инсулином (базальные/болюсные схемы) с плацебо, продемонстрирован меньший прирост массы тела (+0,4 vs +1,2 кг, $p = 0,01$), снижение потребности в инсулине (63,8 vs 71,3 ед/сут, $p < 0,0001$), улучшение гликемического контроля, снижение уровня

HbA_{1c} [6,9 % (51,9 ммоль/моль) на фоне терапии комбинацией метформин + инсулин vs 7,6 % (59,6 ммоль/моль) на фоне плацебо, от исходного уровня примерно 7,9 % (62,8 ммоль/моль), $p < 0,0001$] [14]. В другом рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность комбинации вечерней инъекции инсулина и метформина. Девяносто шесть человек с декомпенсированным СД2 на фоне терапии ПСМ были распределены на четыре группы:

- 1) инсулин НПХ в 22:00 + глибенкламид и плацебо;
- 2) инсулин НПХ в 22:00 + метформин и плацебо;
- 3) инсулин НПХ в 22:00 + глибенкламид + метформин;
- 4) инсулин НПХ два раза в день.

Участников наблюдали в течение года, и через год масса тела оставалась неизменной в группе инсулина НПХ в 22:00 и метформина (в среднем +0,9 кг), в то время как в группах, получавших инсулин НПХ + глибенкламид, инсулин НПХ + глибенкламид + метформин, инсулин НПХ 2 раза в сутки, масса тела увеличилась на 3,9, 3,6 и 4,6 кг соответственно ($p < 0,001$ инсулин НПХ + метформин).

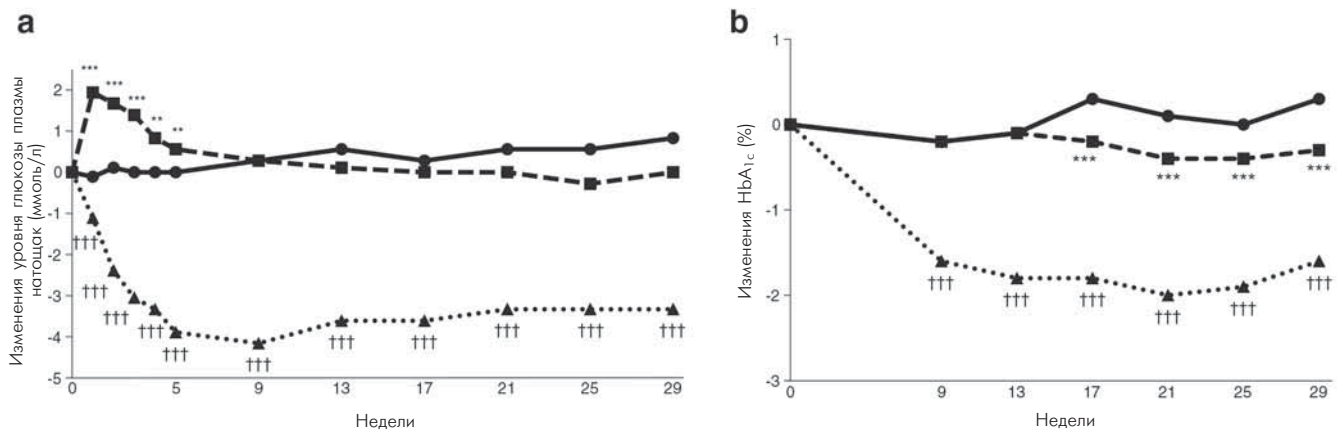


Рис. 3. Среднее изменение (а) уровня глюкозы плазмы натощак и (б) HbA_{1c} по данным многоцентрового исследования Метформина, Протокол 2. Участники исследования (n = 213) с некомпенсированным СД2 на фоне монотерапии глибенкламидом, рандомизированные в группу лечения: глибенкламид + метформин (треугольники с пунктирной линией) имели лучший гликемический контроль по сравнению с двумя группами монотерапии; первая из групп монотерапии состояла из 209 участников, которые оставались на монотерапии глибенкламидом (круги со сплошной линией), а вторая состояла из 210 участников, которые были переведены с глибенкламида на метформин (квадраты с пунктирной линией).** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ метформин vs глибенкламид; ### $p < 0,001$ комбинированная терапия vs глибенкламид. Рисунок взят из New England Journal of Medicine, DeFronzo et al. Эффективность метформина у пациентов с неинсулинозависимым сахарным диабетом, 333: 541-549. Copyright © 1995 Массачусетского медицинского сообщества. Перепечатано с разрешения Массачусетского медицинского сообщества [6]. Чтобы преобразовать значения HbA_{1c} % в ммоль/моль, умножьте на 10,929

мин vs все другие группы). Более того, статистически значимое, большее снижение уровня HbA_{1c} [с 9,7 % (82,5 ммоль/моль) до 7,2 % (55,2 ммоль/моль)] наблюдалось в группе инсулина НПХ в 22:00 + метформин по сравнению с другими группами [от 9,8–10,1 % (83,6–86,9 ммоль/моль) до 7,5–8,0 % (58,5–63,9 ммоль/моль)], $p < 0,01$ для всех сравнений]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что комбинация вечернего инсулина НПХ с метформином превосходит другие комбинации в отношении гликемического контроля, динамики массы тела и частоты гипогликемии [15], в результате данного и подобных исследований метформин широко рекомендуется как эффективное дополнение к инсулинотерапии у пациентов с длительным стажем СД2.

Метформин и тиазолидиндионы

Первое исследование комбинации метформина с другим лекарственным средством, отличным по механизму действия от секретагогов, включало в себя исследование с препаратом из группы тиазолидиндионов — троглитазоном. На первоначальном этапе этого небольшого, но значимого исследования оба препарата в равной степени снижали уровень глюкозы в плазме натощак. Изучение механизмов действия препаратов, проходившее в ходе этого исследования, показало, что основное действие бигуанида заключается в уменьшении продукции глюкозы в печени, тогда как тиазолидиндион в основном усиливал периферическую утилизацию глюкозы. Таким образом, несмотря на то что оба препарата можно относить к сенситайзерам инсулина, они действовали преимущественно в разных органах (метформин — в печени, троглитазон — в скелетной мышце). Затем, в ходе применения комбинации данных препаратов в течение трех месяцев, было отмечено прогрессирующее снижение уровня глюкозы плазмы натощак, а также постпрандиального уровня глюкозы, что

укрепило представление о том, что комбинированная терапия с использованием препаратов с дополняющими друг друга механизмами действия приводит к усилению сахароснижающего эффекта [16]. В дальнейшем были получены аналогичные результаты по улучшению гликемического контроля при добавлении к метформину пиоглитазона и росиглитазона [17, 18].

Метформин и ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2

В ходе большинства исследований комбинированной терапии, включающей в себя метформин в сочетании с новыми классами сахароснижающих препаратов, такими как ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2, просто добавлялось исследуемое соединение (или плацебо) к фоновой терапии метформином. В целом в отношении изменения уровня HbA_{1c} комбинированная терапия практически повторила сахароснижающий эффект применения этих препаратов в качестве монотерапии. Таким образом, подобные исследования не дают полного понимания действия самого метформина, кроме наблюдения того, что комбинации этих препаратов эффективны, хорошо переносятся при отсутствии существенного дополнительного риска развития гипогликемии [19–25]. В других исследованиях оценивалась стартовая комбинированная терапия, главным образом у пациентов, ранее не получавших лечение; данные исследования еще больше укрепили концепцию того, что объединение двух препаратов с различными механизмами действия приводит к большему снижению уровня глюкозы, чем применение их составляющих в качестве монотерапии [23], что позволяет пациентам быстрее достичь целевых значений HbA_{1c} .

Дополнительные эффекты метформина

После того как по итогам проведенных клинических исследований были представлены данные о благоприятном влиянии метфор-

мина на сердечно-сосудистую систему [26], возник интерес к другим плейотропным эффектам препарата. Также было высказано предположение, что все его преимущества в целом не являются следствием сахароснижающего действия препарата. Об этом свидетельствовали данные, полученные в ходе исследования UKPDS, где применение метформина было ассоциировано со снижением риска развития макрососудистых осложнений, вероятно, независимо от снижения уровня гликемии, поскольку данные эффекты не наблюдались при применении препаратов из группы сульфонилмочевины или инсулинов, которые, если уж на то пошло, оказывают куда большее влияние на уровень глюкозы в крови. Данное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему также подтвердилось в ходе 10-летнего наблюдения за пациентами исследования UKPDS [27]. Кроме того, в ходе краткосрочных исследований также было отмечено снижение массы тела до 4 кг после 16–29 недель лечения метформином [28, 29]. Данный эффект может проявляться за счет развития нарушения всасывания углеводов, усиления утилизации углеводов в желудочно-кишечном тракте или уменьшения потребления калорий из-за небольшого снижения аппетита [30]. В более длительном исследовании UKPDS метформин продемонстрировал нейтральное влияние на массу тела, что выделялось на фоне ожидаемой прибавки массы тела при назначении пациентам препаратов из группы производных сульфонилмочевины и инсулина. Влияние метформина на другие маркеры риска развития сердечно-сосудистых событий обсуждается в статье Гриффина и соавт. [26].

Побочные действия

Диспептические явления

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами метформина являются желудочно-кишечные проявления, такие как диарея, тошнота и/или дискомфорт в области желудка. Они обычно

легко протекают, являются транзисторными, ассоциированы с дозой препарата, но могут встречаться до 50 % у пациентов, принимающих метформин. Около 5 % людей не могут переносить этот препарат даже при его назначении в низких дозах [31]. Возможно уменьшение симптомов на фоне постепенного титрования или снижения дозы [32]. Данные побочные явления могут быть связаны с накоплением препарата в энтероцитах тонкого кишечника. Применение формы замедленного высвобождения (метформин медленного высвобождения — метформин МВ) ассоциировано с меньшим числом возникновения диспептических явлений [33].

Лактат-ацидоз

Гораздо более редким, но более серьезным побочным действием терапии бигуанидами является лактат-ацидоз. В 1970-х гг. применение более раннего представителя этого класса, фенформина, было прекращено в связи с риском развития лактат-ацидоза. Потенциально возможный летальный исход на фоне лактат-ацидоза происходит за счет стимуляции анаэробного метаболизма посредством вмешательства в митохондриальное дыхание, что в итоге и приводит к увеличению выработки лактата. Это особенно важно в случае, когда уровни лекарственного препарата поднимаются до уровня токсического диапазона (более 5,0 мг/л, терапевтические уровни — 0,5–2,0 мг/л) [34] из-за уменьшения скорости клубочковой фильтрации, например при выраженных стадиях хронической болезни почек или на фоне острой почечной недостаточности. Выявление данного побочного эффекта существенно задержало одобрение метформина в США в начале 1990-х гг. [35]. Метформин-ассоциированный лактат-ацидоз (МАЛА) действительно редкое осложнение с рассчитанной распространенностью 3–10 на 100 тыс. человек в год [36]. Следует отметить, что риск развития лактат-ацидоза на фоне приема метформина в 20 раз меньше, чем на фоне фенфор-

мина [37]. К другим факторам риска для развития МАЛА относятся состояния, приводящие к увеличению продукции лактата, такие как сепсис, кардиогенный шок и алкоголизм. FDA первоначально рекомендовала отмену метформина пациентам с нарушениями функции почек (при уровне креатинина сыворотки от 114 мкмоль/л и выше у мужчин и от 107 мкмоль/л и выше у женщин) или пациентам старше 80 лет со сниженной скоростью клубочковой фильтрации с целью уменьшения риска развития лактат-ацидоза. Однако в последующих исследованиях были представлены веские доказательства того, что риск развития лактат-ацидоза чрезвычайно мал и частота его возникновения не различалась у пациентов, получающих метформин, и пациентов, получающих другие сахароснижающие препараты.

В соответствии с полученными данными в часто цитируемом метаанализе, включающем в себя перспективные и ретроспективные исследования, был доказан пренебрежимо малый риск развития МАЛА на фоне приема метформина. В действительности в большинстве случаев при условии, что расчетная СКФ составляла более $30 \text{ мл мин}^{-1} (1,73 \text{ м})^2$, уровень метформина, циркулирующего в кровотоке, оставался в пределах безопасного диапазона [38]. На основании полученных данных, а также двух поданных петиций от населения, в апреле 2016 г. FDA внесла изменения в инструкции препаратов, содержащих метформин, в отношении его применения у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек [39]. Данные изменения позволили расширить возможность назначения данного препарата. Впоследствии Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) также приняло эти более лояльные рекомендации по назначению метформина [40].

При оценке функции почек для решения вопроса о безопасности назначения метформина в настоящее время рекомендуется

использовать расчетную СКФ (которая включает возраст, пол и расу) вместо оценки только концентрации креатинина в плазме. В настоящее время разрешено применение метформина при снижении СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; при снижении СКФ менее $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ — с осторожностью: принятие решения о назначении препарата в данном случае должно проводиться для каждого пациента в отдельности, но возможно продолжение терапии под наблюдением (мы рекомендуем уменьшение дозы на данном этапе); при снижении СКФ менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ препарат должен быть отменен [41]. Разумеется, у людей с нестабильным течением хронической болезни почек, особенно при частом снижении СКФ, этот препарат является неудачным вариантом терапии.

В обновленных рекомендациях FDA также отмечается, что метформин следует отменять перед исследованиями с введением йодсодержащих контрастных препаратов, в случае если СКФ составляет $30\text{--}60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а также при установленных заболеваниях печени, алкоголизме или хронической сердечной недостаточности или в случае использования внутриаортального контраста. Затем, через 48 часов после процедуры, следует повторно оценить СКФ, и в случае если почечная функция остается стабильной, возобновляется прием препарата.

Дефицит витамина В₁₂

Нарушение всасывания витамина В₁₂ является еще одним возможным побочным эффектом метформина, продемонстрированным в многочисленных клинических случаях, а также в одномоментных и длительных исследованиях. В одном рандомизированном клиническом исследовании с участием 256 пациентов, наблюдаемых в течение 52 месяцев, у 19 (9,9 %) из них, рандомизированных в группу лечения метформином, было отмечено появление дефицита витамина В₁₂ ($< 150 \text{ пмоль/л}$) по сравнению с 5 (2,7 %) в группе плацебо; еще 35 пациентов (18,2 %) в груп-

пе метформина по сравнению с 13 пациентами (7,0 %) в группе плацебо имели низкий уровень витамина В₁₂ (150–220 пмоль/л) [42]. В исследовании результатов профилактики диабета (DPPOS) также сообщалось о повышенном риске снижения уровня витамина В₁₂ при долгосрочном лечении метформином. Более того, была отмечена более высокая распространенность развития диабетической периферической нейропатии (оцениваемая при помощи монофиламента) у пациентов, получавших метформин при развитии у них тенденции к снижению уровня витамина В₁₂ (n = 13). На данный момент отсутствует достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что связанные с приемом препарата изменения концентраций витамина В₁₂ приводят к каким-либо клиническим проявлениям.

Тем не менее, исходя из биохимических изменений и учитывая возможный риск развития необратимых неврологических осложнений от нераспознанного дефицита витамина В₁₂, предлагается проводить периодическое тестирование уровней витамина В₁₂ у пациентов, длительно получающих метформин, особенно у пациентов с анемией или периферической нейропатией [43]. Кроме того, может быть рекомендован профилактический прием пероральных добавок витамина В₁₂.

Выбор дозы препарата

С целью уменьшения риска развития гастроинтестинальных побочных эффектов метформин следует принимать во время еды и начинать с минимальной дозы, обычно 500 мг один или два раза в день с постепенным увеличением (т.е. еженедельно) до максимальной эффективной дозы 2000 мг в день, назначаемой по 1000 мг два раза в день [32]. Как было отмечено ранее, более 50 % эффективности препарата наблюдается уже при его назначении в дозе 1000 мг [7]. Соответственно, для тех пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначена большая доза препарата, ежед-

невный прием 1500–2000 мг метформина следует считать достаточно эффективным. На данный момент существуют различные формы метформина, причем форма немедленного высвобождения является наиболее распространенной, доступной в дозах 500, 850 и 1000 мг в одной таблетке. Соединение подвергается абсорбции преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Данная форма требует двух- или трехкратного приема, что может способствовать ухудшению приверженности лечению. Пролонгированные формы метформина доступны в дозах 500, 750 и 1000 мг в одной таблетке. Они обладают двойной полимерной матрицей, которая медленно высвобождает активные компоненты лекарственного средства. Это обеспечивает более медленную абсорбцию лекарственного средства в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, обеспечивая возможность дозирования один раз в день, а также уменьшая частоту и тяжесть диспептических побочных эффектов [44]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включающем 701 пациента, было выявлено, что эффективность и безопасность препаратов медленного высвобождения была схожей с препаратами немедленного высвобождения при их применении дважды в сутки [45].

Рекомендации

В большинстве клинических рекомендаций метформин выступает как препарат первой линии терапии СД2 [11], данное расположение основывается на эффективности препарата, его низкой стоимости, относительной безопасности и положительном влиянии на сердечно-сосудистую систему, продемонстрированное в исследовании UKPDS. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в своем совместном официальном заявлении в 2012 г. и его обновлении в 2015 г. рекомендуют метформин в качестве стартовой монотерапии для всех

пациентов с СД2, за исключением случаев развития непереносимости лекарственного средства или наличия других противопоказаний к его применению.

На данный момент к ним относятся поздние стадии хронической болезни почек или печени, острую нестабильную застойную сердечную недостаточность, состояния, характеризующиеся снижением перфузии или нестабильностью гемодинамических показателей, злоупотребление алкоголем или состоянием, сопровождающиеся развитием ацидоза. В случае отсутствия развития компенсации на фоне монотерапии к схеме лечения следует добавить препарат из шести других классов сахароснижающих средств, включающих в себя производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы НГЛТ-2, агонисты рецептора ГПП-1 или базальный инсулин, исходя из индивидуальных особенностей самого пациента и его заболевания.

Если исходный уровень HbA_{1c} больше 9 % (74,9 ммоль/моль), целесообразно в качестве стартовой терапии использовать двойную комбинацию препаратов, т.е. метформин плюс один из представителей этих классов. Аналогичные рекомендации выпущены Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи в Великобритании (NICE), Международной федерацией диабета (IDF) и Американской коллегией терапевтов [46–48]. Тем не менее, за исключением сравнений с препаратами сульфонилмочевины и инсулином, отсутствуют данные долгосрочных исследований, сравнивающих метформин в качестве первой линии терапии с другими сахароснижающими препаратами (например, тиазолидиндионами, ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецептора ГПП-1), которые также не повышают риск развития гипогликемии. Недавно были представлены данные о наличии сердечно-сосудистых преимуществ у некоторых представителей данных классов [49]; как проявит себя метформин в сравнении с монотерапией этими препаратами, неизвестно.

Направления дальнейших исследований

Несколько новых крупных исследований по безопасности в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявили значимое положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, а некоторые исследования — благоприятное влияние на почки при применении «терапии-не-метформином» (например, некоторых тиазолидиндионов, ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1) у пациентов с СД2 при исходно высоком сердечно-сосудистом риске. Следовательно, можно сделать вывод о необходимости проведения крупного долгосрочного исследования по сравнению стартовой терапии метформином с одним или несколькими представителями этих препаратов.

Выводы

Несмотря на уже длительный стаж широкого применения, метформин остается основным препаратом в растущем перечне лекарственных средств для лечения СД2. Он доказал свою эффективность как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированных схем лечения, в основном характеризующуюся хорошей переносимостью и положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее его роль оптимального сахароснижающего препарата первой линии терапии в настоящее время может законно оспариваться до тех пор, пока не будет проведено долгосрочных исследований по сравнению метформина с новыми классами лекарственных средств, некоторые из которых обладают более надежными доказательствами преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы, по крайней мере у лиц с уже установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [49]. До тех пор пока не появятся новые доказательства, свидетельствующие об обратном, метформин, скорее всего, останется «основной терапией» СД2.

Краткий обзор применения метформина у пациентов с СД2

1. Эффективно снижает уровень глюкозы крови как в качестве монотерапии так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин.
2. Нет риска развития гипогликемии, а также обладает нейтральным влиянием на массу тела.
3. Возможные преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы.
4. Максимально эффективная доза составлял обычно 2000 мг в сутки.
5. Главным побочным эффектом являются диспептические явления.
6. Низкий риск развития лактацидоза; встречается в основном у пациентов на поздних стадиях хронической болезни почек.

Литература

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia* 58: 429–442.
2. Sterne J (1957) Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanil guanide N.N.D.G. // *Maroc Med* 36: 1295–1296.
3. Pryor R, Cabreiro F (2015) Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets // *Biochem J* 471: 307–322.
4. Rena G, Hardie DG, Pearson ER (2017) The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia*. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
5. Williams G (1994) Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet* 343: 95–100.
6. DeFronzo RA, Goodman AM, The Multicenter Metformin Study Group (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med* 333: 541–549.
7. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am J Med* 103: 491–497.
8. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al (2011) Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // *Ann Intern Med* 154: 602–613.
9. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M et al (2012) Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as

monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study // *Diabetes Care* 35: 252–258.

10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med* 355: 2427–2443.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet* 352: 854–865.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N Engl J Med* 346: 393–403.
13. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S (2001) Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients // *Diabet Med* 18: 828–834.
14. Wulfele MG, Kooy A, Lehert P et al (2002) Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care* 25: 2133–2140.
15. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M (1999) Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med* 130: 389–396.
16. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al (1998) Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus // *N Engl J Med* 338: 867–872.
17. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A (2000) Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA* 283: 1695–1702.
18. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al (2000) Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study // *Clin Ther* 22: 1395–1409.
19. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B (2012) Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta-analysis // *Diabetes Obes Metab* 14: 762–767.
20. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y et al (2011) Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes Metab* 13: 160–168.
21. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS (2008) Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab* 10: 959–969.

22. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE (2008) Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study // *Diabetes Obes Metab* 10: 82–90.
23. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M et al (2016) Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes // *Diabetes Care* 39: 353–362.
24. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF (2010) Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 375: 2223–2233.
25. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC (2017) Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial // *Diabetes Care* 40: 201–209.
26. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ (2017) Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 359: 1577–1589.
28. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE (1995) Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med* 333: 550–554.
29. Clarke BF, Duncan LJ (1968) Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics // *Lancet* 1: 123–126.
30. Palumbo PJ (1998) Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J Diabetes Complications* 12: 110–119.
31. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R (2011) Metformin and digestive disorders // *Diabetes Metab* 37: 90–96.
32. Davidson MB, Peters AL (1997) An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am J Med* 102: 99–110.
33. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER (2016) Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia* 59: 426–435.
34. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA (2016) Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk // *Metabolism* 65: 20–29.
35. Bailey CJ, Turner RC (1996) Metformin // *N Engl J Med* 334: 574–579.
36. Richey FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U (2014) Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study // *Diabetes Care* 37: 2291–2295.
37. Chan NN, Brain HP, Feher MD (1999) Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? // *Diabet Med* 16: 273–281.
38. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK (2014) Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review // *JAMA* 312: 2668–2675.
39. Lipska KJ, Flory JH, Hennessy S, Inzucchi SE (2016) Citizen petition to the US Food and Drug Administration to change prescribing guidelines: the metformin experience // *Circulation* 134: 1405–1408.
40. European Medicines Agency. (2016) Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. Available from https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf. Accessed 28 May 2017.
41. US Food and Drug Administration (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed 28 May 2017.
42. de Jager J, Kooy A, Leher P et al (2010) Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial // *BMJ* 340: c2181.
43. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB et al (2016) Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *J Clin Endocrinol Metab* 101: 1754–1761.
44. Fujita Y, Inagaki N (2017) Metformin: new preparations and non-glycemic benefits // *Curr Diab Rep* 17: 5.
45. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A (2006) Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 29: 759–764.
46. National Institute for Health and Care Excellence (2017) Type 2 diabetes in adults: management. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Accessed 29 May 2017.
47. International Diabetes Federation Clinical Guideline Task Force (2012) Global guideline for type 2 diabetes. Available at <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes>. Accessed 29 May 2017.
48. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA (2017) Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians // *Ann Intern Med* 156: 218–231.
49. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Kosiborod M, Inzucchi SE (2017) Shifting paradigms in the medical management of type 2 diabetes: reflections on recent cardiovascular outcome trials // *J Gen Intern Med*. doi: 10.1007/s11606-017-4061-7.