

Н.Н. Жердева

Национальная медицинская
академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика,
м. Київ

НОВАЯ СТРАНИЦА В НАЗНАЧЕНИИ МЕТФОРМИНА

Резюме

В оглядовій статті наведено нові дані про метформін – один із давніх препаратів, властивості та безпечність якого достатньо добре вивчені. Для зменшення небажаних побічних ефектів метформіну була розроблена нова пролонгована форма препарату, яка забезпечує уповільнене вивільнення активної речовини з таблетки, за рахунок чого всмоктування відбувається по всій довжині кишечника, що не блокує рецептори до вітаміну В₁₂. Такий метформін (Діаформін® SR) порівняно з дорожчими препаратами не тільки не поступається за ефективністю та біодоступністю, але й виграє за такими як відношення ціна/якість.

Ключові слова

Діабет, метформін, Діаформін® SR.

По данным Международной федерации диабета (2013 г.), в настоящее время в мире насчитывается 382 млн больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,3% от взрослой популяции. К 2035 году ожидается прирост заболеваемости до 592 млн пациентов с СД. На сегодняшний день все стратегии в диагностике и лечении сахарного диабета направлены на раннее выявление сахарного диабета, своевременное назначение сахароснижающей терапии и предотвращение развития микро- и макроваскулярных осложнений сахарного диабета. Как показал мета-анализ исследований UKPDS, DCCT/EDIC, ACCORD, ADVANCE, VADT, ранний интенсивный метаболический контроль улучшает долгосрочные клинические исходы [1].

На сегодняшний день препаратом первого ряда в лечении сахарного диабета является единственный препарат из группы бигуанидов – метформин. Метформин – один из старейших препаратов, и многие его свойства и безопасность достаточно хорошо изучены:

- метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину за счет усиления инсулиностимулированного фосфорилирования тирозина инсулиновых рецепторов;

- доказано его воздействие на выраженность компенсаторной гиперинсулинемии, продукцию глюкозы печенью, а также усиление утилизации глюкозы, преимущественно, жировой и мышечной тканями;

- метформин обладает анорексигенным действием, способностью замедлять всасывание

белков и жиров, что приводит к снижению массы тела, несколько усиливает анаэробный гликолиз в тонком кишечнике;

- препарат уменьшает уровень свободных жирных кислот (СЖК) и их окисление в тканях, уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижается также уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);

- метформин может также снижать проникновение липидов в клеточные и внеклеточные компоненты атероматозных бляшек и снижать сосудистую пролиферацию в гладкой мускулатуре при экспериментах на клеточной культуре;

- подтверждено положительное воздействие на функцию эндотелия и диастолическую дисфункцию;

- кроме того, есть данные о том, что метформин снижает гликацию, реактивный окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, а также замедляет дифференциацию моноцитов в макрофаги в сосудистой стенке;

- описаны свойства метформина улучшать релаксацию сосудов и оказывать гипотензивное действие;

- как известно, основной точкой приложения данного препарата является чувствительность к инсулину, преимущественно на уровне печени; метформин – единственный пероральный гипогликемизирующий препарат, уменьшающий продукцию глюкозы печенью, которая у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа повышена в среднем в 2 раза;

- преимуществом метформина является понижение глюкозы в крови не только натощак,

© Н.Н. Жердева

но и постпрандиально без риска развития гипогликемических состояний, что играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа [3].

Благодаря вышеперечисленным положительным свойствам метформин – единственный препарат, по данным UKPDS, снижающий риск смертности от инфаркта миокарда на 39%, а инсульта – на 41% [4].

Но так ли все гладко в применении метформина? Как показало недавно проведенное Австралийское исследование, где целью работы было изучение взаимосвязи между приемом метформина, уровнем витамина V_{12} и приемом кальция на риск когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, метформин ухудшал когнитивные функции. Были проанализированы результаты участников исследования PRIME (Primary Research in Memory) и AIBL (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle). Анализируемую когорту составили 480 пациентов с болезнью Альцгеймера и 187 больных с умеренными когнитивными нарушениями и 687 – с нормальными когнитивными функциями. Среди больных СД более низкие показатели когнитивных функций наблюдались у пациентов, принимавших метформин (ОР 2,23 с 95% ДИ 1,054,75) [5]. В другом исследовании, проведенном на пожилых людях с СД 2 типа, снижение гипергликемии было связано с уменьшением когнитивных проявлений. В исследовании ACCORD-MIND интенсивное снижение сахароснижающей терапии привело к ухудшению когнитивных нарушений, что связывали с частыми гипогликемическими состояниями.

Давайте попробуем разобраться в причине когнитивных нарушений и развитии болезни Альцгеймера при сахарном диабете. Инсулинорезистентность связана с повышением уровня периферического инсулина и, следовательно, снижения уровня инсулина в головном мозге за счет уменьшения проникновения инсулина через гематоэнцефалический барьер, а также снижения сигналинга в мозге. Инсулиновая активность в мозге осуществляется за счет фосфоинозитид-3-киназного пути и митоген-активированной протеинкиназы, которые непосредственно участвуют в передаче сигналов инсулина. Инсулиновый сигналинг в свою очередь обеспечивает утилизацию глюкозы путем регулирования уровня ацетилхолина, а также амилоидных пептидов в головном мозге. Поэтому, изменения в сигналинге инсулина приводят к селективной потере нейронов и синаптической связи с накоплением бета-амиоида белка в виде внеклеточных бляшек сосудистых отложений с интраневральным накоплением ТАУ-белка. Исследования показали, что риск повышения деменции и болезни Альцгеймера был выше у пациентов с гиперинсулинемией

и инсулинорезистентностью. Таким образом, дефицит инсулина в головном мозге, инсулинорезистентность, гипергликемия и нарушение инсулинового сигналинга – основные составляющие в развитии когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом.

Как было указано выше, метформин единственный препарат, снижающий инсулинорезистентность. Также в экспериментальных данных было показано, что метформин имеет нейропротективное действие. Метформин уменьшает апоптоз клеток в нейронах. Уменьшает повреждение нейронов, что связано со снижением фосфорилирования инсулинового рецептора, и приводит к улучшению выживаемости нейронов. В экспериментальной модели на грызунах с моделью сахарного диабета 2 типа, метформин нормализовал снижение клеточной пролиферации и нейробластной дифференциации в извилине гиппокампа [6, 7]. В клеточной культуре модели резистентности к инсулину, лечение метформином улучшало действие инсулина и предотвращало появление молекулярных и патологических характеристик, наблюдаемых при болезни Альцгеймера [8]. Таким образом, в дополнение к его уже известным свойствам, добавляется еще одна возможность уменьшать повреждение нейронов, связанных с диабетом.

Но остается вопрос, почему в одних исследованиях мы видим положительный эффект метформина на когнитивную функцию, а в других отрицательное действие? Как уже было показано в нескольких исследованиях у 30,0% пациентов прием метформина вызывает дефицит витамина V_{12} . Так у пациентов, получавших метформин, уровень когнитивных нарушений составлял 22 балла по шкале MMSE, что расценивалось как деменция легкой степени выраженности. Пациенты не принимавшие препарат имели 25 баллов – когнитивные нарушения. При уровне витамина V_{12} ниже 250 pmol/l уровень когнитивных нарушений был 22 балла по шкале MMSE (деменция легкой степени выраженности), по сравнению с 25 баллами у пациентов, имеющих нормальный уровень витамина [9]. Как полагают, это последствия взаимодействия между метформином и рецептором в дистальном отделе подвздошной кишке, что приводит к торможению поглощения витамина, как следствие дефицита и прогрессирования диабетической нейропатии, в том числе центральной с последующим снижением когнитивных способностей пациента. С целью уменьшения нежелательных побочных эффектов метформина была разработана новая пролонгированная форма препарата, которая обеспечивает замедленное высвобождение активного вещества из таблетки, за счет чего всасывание происходит на всем про-

тяженні кишечника, не блокуючи рецептори к вітаміну B₁₂ в підвздошній кишці. В нашій країні дана форма метформіна представлена в препараті **Діаформін® SR**. По порівнянню з більш дорогим препаратом, як показано на графіку, **Діаформін® SR** не тільки не поступає по ефективності і біодоступності, але і вигриває по деяким параметрам, таким як співвідношення ціна/якість – см. рисунок [10].

Виходячи з уже відомих фактів про метформін, високої безпеки препарату і застосуванні його на ринку більш 40 років, можна сказати, що метформін – як книга, яку

не дочитали до кінця. Багато інформації ми знаємо про неї, але ще більше не знаємо. І однією з нових прочитаних сторінок про метформін є знання про позитивний вплив на когнітивну сферу пролонгованої форми препарату Діаформіна SR.

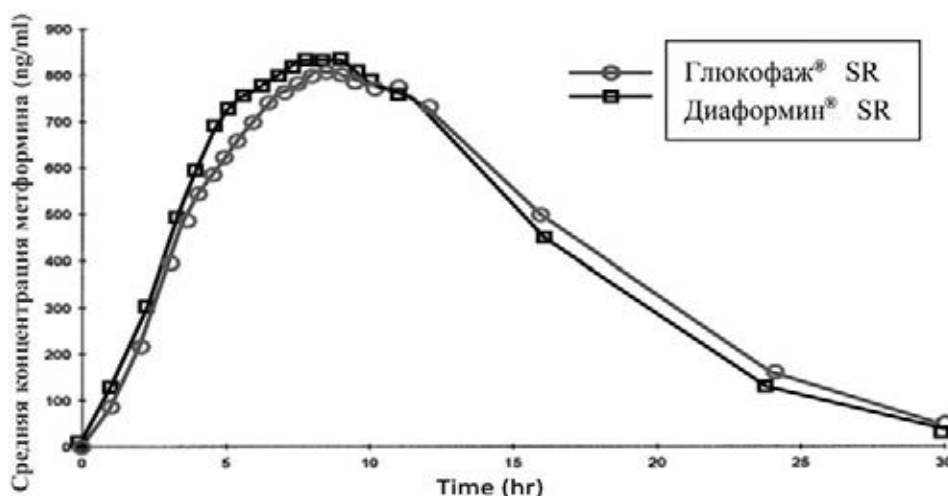


Рис. Біоеквівалентність Діаформіна SR і Глюкофажа SR.

Список використаної літератури

1. Turnbull F.M. et al. *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – 2288-2298.
2. Маньковський Б.М. Застосування метформіну в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу // *Нова медицина*. – 2006. – № 3. – С. 72-74.
3. Демидова Т.Ю. Коррекція інсулінорезистентності – раціональний спосіб управління сахарним діабетом 2 типу / *Трудний пацієнт*. – 2008.
4. 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; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-885.
5. Moore E.M. et al. *Diabetes Care*. – Sep 5. – 2013.
6. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2012. – Vol. 20(8). – 645-652.
7. Alagiakrishnan K., Zhao N., Mereu L., Senior P., Senthilvelan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. – 2013. – P. 186-196.
8. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L., Evans D.A., Bennett D.A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. – Vol. 61(5). – 2004. – P. 661-666.
9. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23(9). – P. 1227-1231.
10. Project No.063-09, Version No.:01. – Date: 18 Mar. – 2010.

Надійшла до редакції 20.02.2015

NEW PAGE IN METFORMIN PRESCRIPTION
N.N. Zherdeva

Summary

The review article presents new data on metformin – one of the old drugs which property and safety are fairly well studied. To reduce the unwanted side effects of metformin a new drug prolonged form have been developed. It provides sustained release of active substances from tablets, so the absorption occurs along the entire length of the intestine that does not block the receptors for vitamin B12. This metformin (Diaformin® SR) compared to the more expensive drugs is not only similar in efficacy and bioavailability, but wins in the ratio of price/quality.

Keywords: diabetes, metformin, Diaformin® SR.