

Метформин: более 50 лет достижений и открытий

Л.К. Соколова

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Еще в средние века для лечения сахарного диабета использовали целебные свойства растения, известного под многими названиями – *Galega officinalis* (французская лилия), *goat's rue* (козляная рута), *French lilac* (французская сирень), ложное индиго и другие.

С конца 1980-х гг. применение метформина обусловлено растущим интересом к синдрому инсулинорезистентности, как к одному из основных компонентов патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа. В настоящее время метформин, выпущенный на рынок более 50 лет назад, является общепринятым препаратом первой линии в лечении СД 2 типа, особенно у пациентов с избыточным весом. В 2006 г. Международная федерация диабета приняла новые рекомендации по лечению СД, в которых метформин был предложен в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни для стартового лечения [1]. На протяжении последних лет это положение не подверглось изменению. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии (AACE), совместный консенсус ADA–EASD (2012) также рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии при СД 2 типа.

Хорошо известно, что метформин, применяемый в виде монотерапии, обладает сахароснижающей способностью, равной по эффективности

основным группам сахароснижающих препаратов. Комбинация метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином значительно расширяет возможности достижения целевых уровней гликемии у больных СД 2 типа.

По оценкам, монотерапия метформином снижает уровень HbA_{1c} примерно на 1,5% с дозозависимым эффектом снижения глюкозы [2]. Garber et al. [3] и Fujioka et al. [4] описали четкую зависимость доза-реакция при лечении метформином и выявили, что его терапевтическая доза составляет от 1500–2000 мг/день и может достигать 2500–3000 мг/день у лиц с выраженным ожирением. Доказано, что эффективность терапии метформином не зависит от возраста, массы тела, продолжительности СД, уровня инсулина и С-пептида крови. При выборе препарата для лечения больного СД 2 типа, особенно с избыточной массой тела, всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у этой категории больных, представленных в исследовании UKPDS.

Метформин можно безопасно и эффективно комбинировать со всеми пероральными противодиабетическими средствами и инсулином, что нашло отражение в рекомендациях ADA–EASD (2012 г.).

Несомненным положительным эффектом метформина является его кардиопротекторное действие. Основные клинические результаты часто цитируемого исследования UKPDS можно сформулировать следующим образом: метформин является препаратом, обеспечивающим

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

значительное снижение риска развития макроангиопатий у пациентов с СД 2 типа при использовании в качестве монотерапии; риск развития микроангиопатий снижается одинаково у пациентов с СД 2 типа, леченых метформином, производными сульфонилмочевины или инсулином [5].

В последние годы в медицинской литературе все чаще появляются новые показания для использования метформина, не связанные с его антигипергликемическим действием.

В частности, предположение об эффективности метформина у пациентов с ожирением без СД сформулировано на основе его влияния на инсулинорезистентность и снижение веса. Desilets et al. [6] рассмотрели все существующие исследования эффективности метформина относительно потери веса, и установили, что значительное снижение веса наблюдается у взрослых пациентов и подростков с избыточной массой тела или ожирением, не страдающих диабетом; отмечено также положительное влияние на метаболические параметры, такие как артериальное давление, окружность талии, уровень липидов и глюкозы/инсулина. Эффективность метформина у взрослых пациентов с ожирением способствовала проведению новых исследований в педиатрической практике [7]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что выявлен положительный эффект на массу тела у детей с резистентностью к инсулину, по-прежнему необходимы дополнительные исследования, прежде чем будет предложено использование метформина для снижения веса у детей с ожирением без диабета.

Интересными являются данные о применении метформина в качестве препарата, замедляющего прогрессирование нарушений углеводного обмена и тормозящего переход со стадий нарушенной толерантности к углеводам в клинически выраженный СД 2 типа. В частности, в 2002 г. в журнале *New England Journal of Medicine* опубликованы результаты Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program (DPP)). DPP – это крупное многоцентровое клиническое исследование, целью которого являлось определение того, может ли умеренное снижение массы тела при изменениях рациона и повышении физической активности или лечение пероральным сахароснижающим препаратом метформином (Глюкофажем) предотвращать или замедлять развитие СД 2 типа. В ходе исследования DPP участники из 27 клинических центров США случайным образом распределялись в различные группы лечения. Первая группа, носившая название группы изменения

образа жизни, получала интенсивный тренинг по соблюдению диеты, физической активности и изменению поведения. Целью являлось снижение массы тела на 7 процентов и сохранение достигнутых результатов путем снижения калорийности пищевого рациона, а также выполнения физических упражнений в течение в общей сложности 150 минут в неделю. Вторая группа принимала 850 мг метформина два раза в сутки. Третья группа получала плацебо вместо метформина. Участники в группах метформина и плацебо также получали информацию о диете и физических упражнениях, но не получали интенсивного мотивационного консультирования. Все 3234 участника исследования имели избыточную массу тела и предиабет, являющиеся широко известными факторами риска развития СД 2 типа. У участников, принимавших метформин, отмечалось снижение риска развития диабета на 31%. Метформин оказывался эффективным как у мужчин, так и у женщин, был наиболее эффективен у людей в возрасте от 25 до 44 лет и у лиц с ожирением при ИМТ более 35 кг/м². Данные этого и других аналогичных исследований послужили основанием для применения метформина у пациентов с предиабетом.

Длительное время СД 2 типа традиционно рассматривался как заболевание, характерное для взрослых людей, преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако с ростом распространенности СД 2 типа в последнем десятилетии заболевание все чаще выявляется среди более молодого контингента населения, включая детей и подростков.

Данные многолетних многоцентровых исследований по эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у детей и подростков отсутствуют. Только метформин прошел рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования у подростков с НТГ и СД 2 типа.

В 16-недельном рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Jones K.L. с соавт. с участием российских исследователей [8], была подтверждена безопасность и эффективность применения метформина для лечения СД 2 типа у детей и подростков. 82 подростка с СД 2 типа в возрасте 10-16 лет принимали метформин в дозе 1000 мг дважды в день. Использование метформина привело к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак и уровня HbA_{1c} (7,5% против 8,6% в сравнении с группой, получавшей плацебо, соответственно). Кроме того, среднее содержание общего холестерина в сыворотке крови

снизилось в группе, получавшей метформин, по сравнению с небольшим увеличением в группе плацебо. Средний вес в большей степени снизился в группе, получавшей метформин (-1,5 кг против -0,9 кг в группе плацебо). Как и у взрослых пациентов, наиболее частыми нежелательными явлениями были боли в области желудка (25% против 12% в группе плацебо), диарея, тошнота, рвота (17% против 10% в группе плацебо), головная боль. Не было отмечено случаев клинической гипогликемии, лактацидоза или клинически значимых изменений физического состояния. Случаев прекращения приема метформина из-за нежелательных эффектов со стороны ЖКТ не зафиксировано.

Еще одно значимое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 6-месячное исследование метформина в дозе 1000 мг/сут. было проведено у 29 подростков с ожирением (без СД) в возрасте 12-19 лет, ближайшими родственниками которых были пациенты с СД 2 типа. Лечение метформином существенно снижало уровень глюкозы и инсулина плазмы ($p < 0,02$) по сравнению с исходными показателями, тогда как прием плацебо не оказывал значимого влияния на указанные параметры. Более того, индекс массы тела значимо снижился на фоне приема метформина, в отличие от плацебо [9].

Полученные данные послужили основанием для возможности использования метформина при лечении СД 2 типа в педиатрической практике. В настоящее время метформин – это единственный пероральный сахароснижающий препарат, одобренный для использования у подростков и детей, начиная с 10-летнего возраста.

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2 типа и ХСН. Согласно результатам ряда работ, показано, что у лиц с начальными стадиями ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты [10, 11].

Большее внимание привлекают к себе потенциальные механизмы, лежащие в основе положительного эффекта метформина [12-23]. К данному моменту были высказаны предположения о трех таких механизмах. На основании экспериментальных данных можно предположить, что основным механизмом, вероятно, является активация аденозин-монофосфат-активирован-

ной протеинкиназы (АМРК). В экспериментах на мышцах с моделированным диабетом и сердечной недостаточностью (СН) метформин активирует АМРК, что приводит к увеличению ее фосфорилирования, которое, в свою очередь, способствует увеличению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Таким образом, возрастают уровни NO в плазме и миокарде, что, в конечном счете, приводит к улучшению функции эндотелия, сохранению фракции выброса левого желудочка, уменьшению дилатации левого желудочка, улучшению конечного диастолического давления левого желудочка, а также к уменьшению миокардиального апоптоза.

Второй механизм, как представляется, состоит в уменьшении кардиального фиброза. У мышцей при моделировании СН метформин уменьшал вызванный нагрузкой кардиальный фиброз путем ингибирования действия трансформирующего фактора роста бета (TGF-1) в кардиальных фибробластах. Этот механизм нуждается в дальнейшем прояснении и подтверждении, учитывая, что другие экспериментальные работы показали, что метформин понижал содержание триглицеридов в миокарде, но не оказывал влияния на фиброз. Интересно, что возможно наличие связи между двумя упомянутыми механизмами, так как увеличение фосфорилирования АМРК и eNOS, как было показано, снижает TGF-1 и основной фактор роста фибробластов (bFGF) как в кровотоке, так и в миокарде.

Третий механизм действия метформина связан с увеличением утилизации глюкозы через ее окисление в клетках миокарда. Действительно, метформин, как сообщается, увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT4, что облегчает внутриклеточное поглощение и утилизацию глюкозы. Восстанавливая окисление глюкозы, метформин улучшает энергоснабжение миокарда и блокирует перекисное окисление свободных жирных кислот (СЖК). Наличие СЖК в кровотоке может быть повышенным при СН, что оказывает кардиотоксическое действие.

Около 10 лет назад появились работы по использованию метформина при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). СПКЯ представляет собой сложный гетерогенный синдром с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, которому подвержены 6,6-6,8% женщин репродуктивного возраста [24]. Резистентность к инсулину и гиперинсулинемия выявляются у 50-70% женщин, страдающих СПКЯ, и распространенность мета-

Таблиця. Резюме молекулярной и метаболической активности метформина

<p>Эффекты, способствующие снижению массы тела:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение аппетита
<p>Гипогликемические эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение абсорбции углеводов в кишечнике (снижение постпрандиальной гипергликемии) • Ингибирование глюконеогенеза в печени: ингибирование цикла Кребса и/или окислительного фосфорилирования путем активации АМРК • Повышение стимулированного инсулином транспорта глюкозы в скелетные мышцы: увеличение активности GLUT-4, а также увеличение неокислительной утилизации глюкозы в скелетных мышцах
<p>Антилипидемические эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение этерификации свободных жирных кислот и ингибирование липолиза в жировой ткани
<p>Антидиабетические защитные эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Защита β-клеток от глюкозо- и липотоксичности: защита секреторной способности β-клеток
<p>Гепатозащитные эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение печеночной резистентности к инсулину
<p>Противоопухолевые эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Непрямой эффект: путем снижения резистентности к инсулину и снижения уровней ИФР-1 • Прямой эффект: с помощью АМРК-связанных и АМРК-независимых клеточных путей
<p>Кардиозащитные эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аддитивный эффект снижения веса и улучшения липидного профиля, обеспечиваемый длительным применением • Влияние на эндотелиальные факторы, такие как PAI-1

АМРК – АМФ-активируемая протеинкиназа, GLUT-4 – переносчик глюкозы типа 4, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, PAI-1 – ингибитор активаторов плазминогена-1 (Адаптировано из A.F.G. Cicero1, E. Tartagni1, S. Ertek. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice // Arch. Med. Sci. 2012, 8, 5, 907-917 [31])

болического синдрома у этой категории женщин выше, чем по сравнению с аналогичной группой, рандомизированной по возрасту и весу [25]. Показано, что применение метформина усиливает овуляторный процесс в яичниках, нормализует менструальный цикл и снижает уровень сывороточных андрогенов. Исследователями было доказано прямое, инсулиннезависимое влияние метформина на стероидогенез в яичниках, подавление базального и стимулированного прогестерона и эстрадиола. Другие исследования показали, что применение метформина в дозировке 500 мг три раза в день уменьшает секрецию инсулина и продукцию 17-альфа-гидроксипрогестерона яичниками с восстановлением самостоятельной или индуцированной кломифеном овуляции, независимо от потери веса. Эти данные позволяют рассматривать применение метформина и других повышающих чувствительность к инсулину лекарств в качестве нового подхода к лечению гиперандрогении яичникового генеза и нарушенной овуляции при СПКЯ. Они также позволяют предполагать, что длительный прием метформина может быть полезным в лечении инсулинорезистентности в плане снижения риска развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациенток. Однако нужно отметить, что в настоящее время данные литературы едины в том, что применение метформина само по себе не достаточно для восстановления регулярных менструаций и овуляции

у пациенток с СПКЯ и должно сочетаться с другой патогенетической терапией данного синдрома [26].

Известно, что при СД повышен риск развития онкологических заболеваний. Предрасполагающим фактором у больных СД 2 типа может быть ожирение, а также высокие уровни инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), из-за пролиферативных эффектов инсулина. Показано, что несмотря на повышенный риск развития рака у больных СД, пациенты, принимающие метформин, имеют снижение риска развития рака почти на 40% [27-29].

Совсем недавно появились работы о способности метформина снижать уровень тиреотропного гормона у больных с гипотиреозом, не влияя при этом на уровень свободного T₄ в крови [30].

На сегодняшний день существует форма метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж XR), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и снижать уровень побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в 2 раза.

Таким образом, не вызывает сомнений, что метформин – это лекарство с огромными потенциальными возможностями. В заключение хотелось бы привести высказывание современных специалистов по эндокринологии: «Расцвет Французской сирени еще приведет к расцвету новых направлений в лечении сахарного диабета» [32].

Литература

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. Management of hyperglycaemia 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 // *Diabetologia*. 2006, 49, 1711-1721.
2. Scarpello J.H.B. Optimal dosing strategies for modelling the clinical response to metformin in type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2001, 1, 28-36.
3. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: result of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am. J. Med.* 1997, 103, 491-497.
4. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies // *Diabetes Obes. Metab.* 2005, 7, 28-39.
5. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *Br. Med. J.* 1995, 310, 83-88.
6. Desilets A.R., Dhakal-Karki S., Dunican K.C. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes // *Ann. Pharmacother.* 2008, 42, 817-826.
7. Park M.H., Kinra S., Ward K.J. et al. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review // *Diabetes Care*. 2009, 32, 1743-1745.
8. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A. et al. Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002, 25, 89-94.
9. Кураева Т.Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа у детей и подростков // *Педиатрия*- 2011, 1, 15-21.
10. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // *Diabetes care*. 2005, 28, 2345-2351.
11. McDonald A., Eurich D.T., Mayumidar S.R. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // *Diabetes Care*. 2010, 33, 1210-1219.
12. Boyd A., Nawarskas J. Metformin use in decompensated heart failure // *Cardiol. Rev.* 2008, 16, 269-272.
13. Nye H.J., Herrington W.G. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? // *Nephron Clin. Pract.* 2011, 118, 380-383.
14. Khurana R., Malik I.S. Metformin: safety in cardiac patients // *Postgrad. Med. J.* 2010, 86, 371-373.
15. Gundewar S., Calvert J.W., Jha S. et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure // *Circ. Res.* 2009, 104, 403-411.
16. Sasaki H., Asanuma H., Fujita M. et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase // *Circulation*. 2009, 119, 2568-2577.
17. Calvert J.W., Gundewar S., Jha S. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling // *Diabetes*. 2008, 57, 696-705.
18. Yin M., van der Horst I.C., van Melle J.P. et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of post-MI heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011, 301, H459-H468.
19. Xie Z., Lau K., Eby B. et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice // *Diabetes*. 2011, 60, 1770-1778.
20. Wang X.F., Zhang J.Y., Li L. et al. Metformin improves cardiac function in rats via activation of AMP-activated protein kinase // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011, 38, 94-101.
21. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 1167-1174.
22. Xiao H., Ma X., Feng W. et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway // *Cardiovasc. Res.* 2010, 87, 504-513.
23. Fischer Y., Thomas J., Rosen P., Kammermeier H. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats // *Endocrinology*. 1995, 136, 412-420.
24. Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.N. Metformin an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 162, 193-212.
25. Dokras A., Bochner M., Hollinrake E. et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome // *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, 131-137.
26. Katsiki N., Hatzitolios A.I. Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010, 22, 466-476.
27. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *CA Cancer J. Clin.* 2010, 60, 207-221.
28. Jonhson A., Pollak M. Insulin, glucose and increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2010, 53, 2086-2088.
29. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and cancer: licence to heal? // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2010, 19, 913-917.
30. Rezz nico J., Rezz nico M., Pusiol E. et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance // *Metab. Syndr. Related Disord.* 2011, 9, 69-75.
31. Cicero A.F.G., Tartagni E., Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* 2012, 8, 5, 907-917.
32. Witters L.A. The blooming of the French lilac // *J.Clin. Invest.* 2001, 108, 1105-1107.