



100 лет метформину: взгляд в будущее на богатом опыте прошлого

В рамках II Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» 2 ноября 2022 г. прозвучал доклад доцента кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Алексея Вадимовича ЗИЛОВА, посвященный препарату первой линии терапии сахарного диабета 2 типа – метформину. Несмотря на длительный опыт применения и хорошую изученность, исследования метформина продолжают и открываются новые перспективы его применения.

В начале своего выступления А.В. Зилов подчеркнул, что сахарный диабет (СД) 2 типа необходимо рассматривать как вялотекущее воспаление на фоне инсулинорезистентности, сопровождающееся дисгликемией, которая в дальнейшем обуславливает развитие микро- и макрососудистой патологии¹.

Риск развития СД 2 типа возрастает с увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Метаанализ 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что уровень HbA1c более 5,5% ассоциируется с двукратным повышением вероятности развития СД 2 типа². Таким образом, профилактику СД 2 типа необходимо начинать с выявления и предотвращения прогрессирования начальных нарушений углеводного обмена, которые на сегодняшний день объединены под общим понятием «предиабет».

Последние два десятилетия проблема предиабета широко обсуждается в медицинских кругах. В разных странах реализуются программы по профилактике, диагностике и лечению предиабета с целью профилактики развития СД 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений.

По словам А.В. Зилова, в России предиабет рассматривается как важная

медико-экономическая проблема. Кроме того, предиабет включен в проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов как эндокринное заболевание.

В 2021 г. Минздравом России были одобрены первые методические рекомендации по ведению пациентов с предиабетом. Представленные в них алгоритмы диагностики и лечения позволяют выделить группы лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и наибольшим риском развития СД 2 типа и своевременно назначить им немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

На сегодняшний день в клинической практике для определения риска развития СД 2 типа широко применяется шкала FINDRISK, представляющая собой тест из восьми вопросов. Данная шкала способствует выявлению пациентов, которые нуждаются в наблюдении, а также в дополнительном обследовании на наличие СД 2 типа. Согласно современным отечественным рекомендациям, установление факторов риска развития СД 2 типа по шкале FINDRISK у пациентов моложе 45 лет является показанием к проведению скрининга на дисгликемию или СД 2 типа.

Препаратом выбора для лечения ранних нарушений углеводного обмена является метформин.

В исследовании DPP было показано, что у пациентов с предиабетом применение метформина в дозе 850 мг два раза в сутки снижало риск развития СД 2 типа в два раза³. При этом наибольший эффект наблюдался у лиц с уровнем глюкозы натощак менее 6,5 ммоль/л, моложе 60 лет и индексом массы тела более 30 кг/м².

Докладчик отметил, что метформин используется в клинической практике в качестве сахароснижающего средства около 70 лет. Сегодня метформин по праву считается препаратом первой линии медикаментозного лечения предиабета и СД 2 типа.

При СД 2 типа метформин признан универсальной терапевтической опцией и основой для любых комбинаций сахароснижающих препаратов. Его можно комбинировать с производными сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4, инсулином. Помимо сахароснижающего действия метформин обладает рядом других клинических эффектов. В настоящее время известно 11 различных нозологий, при которых метформин рассматривается как основной или дополнительный вариант терапии. К таковым, например, относят метаболический синдром,

¹ Kahn S.E. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (9): 4047–4058.

² Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010; 33 (7): 1665–1673.

³ Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (6): 393–403.



II Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

неалкогольную жировую болезнь печени, синдром поликистозных яичников. При этом спектр применения препарата неуклонно расширяется.

Целью лечения СД 2 типа является не только достижение целевых показателей гликемии, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза. Однако большая доля пациентов с СД 2 типа на фоне сахароснижающей терапии не достигают контроля гликемии и целевых значений основных факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно данным метаанализа 24 исследований, у больных СД 2 типа показатели достижения целевых значений HbA1c, а также артериального давления, липидов (холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов) остаются неоптимальными и не имеют тенденции к улучшению⁴.

Как следствие, эксперты Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета в 2022 г. расширили рекомендации по кардиоренальной защите у лиц с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

По мнению экспертов, рациональным подходом у молодых пациентов с СД 2 типа является раннее использование комбинированной терапии⁵.

Далее А.В. Зилов представил данные о применении основных сахароснижающих препаратов и их комбинаций у больных СД 2 типа в Москве. В качестве монотерапии при СД 2 типа наиболее часто назначается метформин – 72,7%. Второе место занимают производные сульфонилмочевины. Самой распространенной двойной комбинацией препаратов

является комбинация «метформин + производные сульфонилмочевины» – 68,4%. На втором месте по частоте применения – комбинация «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» – 16,8%.

Установлено, что метформин способствует увеличению экспрессии рецепторов на поверхности β-клеток, усиливает инкретиновый эффект. Поэтому метформин обеспечивает дополнительные преимущества в борьбе с диабетом при назначении с препаратами инкретинового ряда⁶.

При выборе схемы лечения следует учитывать индивидуальные показатели HbA1c. В частности, для достижения контроля СД 2 типа при уровне HbA1c на 1,5–2,0% выше целевого показана комбинация метформина с одним из сахароснижающих препаратов.

Кроме того, необходимо правильно выбирать дозу лекарственного средства, в том числе с учетом сопутствующей патологии. Например, при нормальной или незначительно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) суточная доза метформина должна составлять 2000–2500 мг. Уменьшение дозы препарата до 1000 мг/сут показано при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м², а его отмена – при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². Неправильная титрация дозы приводит к снижению сахароснижающей эффективности, а также плейотропных свойств препарата.

В 2019 г. А.В. Зилов и соавт. опубликовали результаты работы, целью которой было обобщить данные о терапевтическом воздействии метформина на уровень глюкозы в крови и проанализировать его возможные физиологические механизмы в отно-

шении сердечно-сосудистой системы. Установлено, что метформин оказывает гиполипидемический эффект, влияет на жировой обмен, а также улучшает эндотелиальную функцию⁷. В исследовании американских ученых о влиянии метформина на сердце и сосуды установлено, что препарат способствует снижению инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности. Метформин подавляет экспрессию и активность белка, связывающего регуляторный элемент стерола, а также предотвращает пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов⁸.

К настоящему моменту времени накоплен достаточно большой опыт использования метформина у пациентов с СД 2 типа и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что у пациентов с СД 2 типа на фоне монотерапии метформином наблюдалось улучшение клинических параметров и снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний⁹.

В заключение А.В. Зилов подчеркнул, что метформин можно назначать как на начальных этапах нарушений углеводного обмена в качестве монотерапии, так и на продвинутых этапах, в том числе в составе комплексной терапии.

На сегодняшний день метформин остается наиболее часто назначаемым пероральным сахароснижающим препаратом во всем мире благодаря его уникальным терапевтическим свойствам, выраженному сахароснижающему и плейотропным эффектам.

Исследования последних лет демонстрируют большой потенциал и новые возможности для применения метформина в клинической практике. 🌐

⁴ Khunti K., Ceriello A., Cos X., Block C.D. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 137–148.

⁵ Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45 (11): 2753–2786.

⁶ Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia.* 2011; 54 (2): 219–222.

⁷ Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammary A., et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35 (7): e3173.

⁸ Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox. Biol.* 2020; 34: 101517.

⁹ Fung C.S., Wan E.Y., Wong C.K., et al. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 137.