Медичний науково-практичний журнал www.likar-praktik.kiev.ua

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839

К.О. Зуєв, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ: МЕТФОРМІН АБО ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ?

Резюме

Упродовж багатьох років метформін був препаратом першого вибору в цукрознижувальній терапії хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Завдяки доведеній високій ефективності в профілактиці макро- і мікросудинних ускладнень ЦД і безпечності цей препарат згідно з усіма світовими клінічними рекомендаціями призначався на самому початку лікування захворювання і ніколи не зникав із лікарських призначень впродовж усього життя хворого на ЦД 2-го типу, а відмінявся лише в разі виникнення протипоказань. Так було і є. Проте сьогодні в Україні нерідко доводиться чути про те, що місце метформіну для хворих на ЦД 2-го типу змінилося і тепер пальму першості необхідно віддати **похідним сульфонілсечовини (ПСС).** Чи насправді це так? Чи дійсно змінилися позиції метформіну в сучасній цукрознижувальній терапії у світі і в Україні? Міркуванням над цими питаннями присвячений цей огляд.

Ключові слова

Цукровий діабет 2-го типу, метформін, похідні сульфонілсечовини.

Виклики захворювання на ЦД 2-го типу сьогодні: висока частота макроваскулярних і мікроваскулярних ускладнень і смертність. Хворі на ЦД 2-го типу, незважаючи на тривалий прихований характер перебігу захворювання, є категорією пацієнтів із високим ризиком ураження серцево-судинної системи. Так, у дослідженні Nurses' Health Study, в якому впродовж 20 років спостерігали 117 629 жінок, виявилося, що відносний ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту у хворих на ЦД 2-го типу був у 5 разів вищим порівняно із групою обстежених без діабету (рис. 1). При цьому ризик цих ускладнень прогресивно зростав у пацієнтів із появою перших порушень глікемії (переддіабет) до вперше виявленого діабету і далі до діабету, що триває [1]. Таким чином, за образним висловом авторів цього дослідження годинник ускладнень діабету починає свій відлік задовго до початку ЦД.

Збільшення серцево-судинної смертності спостерігається також залежно від рівня постпрандіальної глюкози в плазмі крові, як було показано в дослідженні DECODE [2]. Найвищий рівень смертності без залежності від рівня глікемії натще в даному дослідженні був виявлений у групі пацієнтів із рівнем постпрандіальної глікемії ≥11,1 ммоль/л.

© К.О. Зуєв, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут

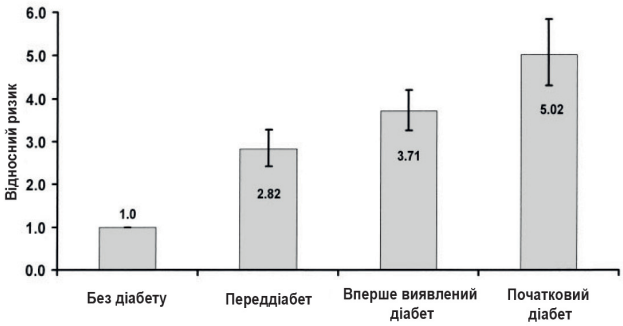

Рис. 1. Скоригований відносний ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну в дослідженні Nurses' Health Study (95% ДІ, n=117 629, період спостереження 1976-1996).

З іншого боку, якщо орієнтуватись на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), то зростання цього показника від рівня <6% до >10% призводить до збільшення ризику інфаркту міокарда у 2,4 рази, як було показано в дослідженні UKPDS 35 [3]. Вже на момент виявлення ЦД 2-го типу біля 50% цих хворих мають серцево-судинні захворювання [4]. Часте поєднання ЦД 2-го типу з іншими факторами ризику прогресування серцево-судинного континууму, а саме з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ожирінням, прокоагулянтним станом крові, синдромом обструктивного апное сну, гіперурикемією та ін. призводить до значного зростання серцево-судинної смертності порівняно з пацієнтами без ЦД.

Окрім високої частоти ураження серцево-судинної системи хворі на ЦД часто також потерпають від мікросудинних ускладень. За даними різних епідеміологічних досліджень частота виникнення діабетичної ретинопатії, нефропатії або нейропатії сягає більше ніж 50% серед хворих на ЦД 2-го типу і залежить від ступеня глікемічного контролю [5-7]. Висока смертність та інвалідизація внаслідок макро- та мікроваскулярних ускладнень ЦД призводить до того, що за даними Міжнародної діабетичної федерації кожні 8 секунд у світі гине один хворий на ЦД [8].

«Світло в кінці тунелю» – цукрознижувальна терапія є ефективним засобом профілактики ускладнень ЦД і зниження смертності. Частота виникнення ускладнень ЦД 2-го типу безпосередньо залежить від ступеня контролю глікемії. Так, наприклад, у дослідженні UKPDS 35 було доведено, що зниження рівня HbA_{1c} хоча б на 1% за допомогою будь-якої цукрознижувальної терапії порівняно з лікуванням лише за допомогою дієти призводить до вірогідного зниження всіх ускладнень ЦД 2-го типу на 21% (95% ДІ, p<0,0001), смертності пов'язаної з діабетом на 21% (p<0,0001), інфаркту міокарда на 14% (p<0,0001) і мікроваскулярних ускладнень на 37% (p<0,0001) [3]. Ці дані створили філософію надання допомоги хворим на ЦД 2-го типу і сформулювали мету лікування цих хворих: ідеальний глікемічний контроль – запорука профілактики ускладнень діабету. І хоча сьогодні ми вже маємо дещо скориговані залежно від клінічних, соціальних та ін. особливостей пацієнта індивідуальні цілі глікемічного контролю, проте основний тренд на зниження глікемії до безпечного рівня не змінився [9].

Ключові відмінності похідних сульфонілсечовини, інсуліну і метформіну вже на старті цукрознижувальної терапії. Ще в епохальному для сучасної діабетології дослідженні UKPDS було доведено, що будь-яка цукрознижувальна терапія, чи то інсулін, чи ПСС, чи метформін взагалі є достатньо ефективними в профілактиці ускладнень ЦД 2-го типу порівняно із лікуванням лише за допомогою дієти [10]. Проте, у подальшому аналізі в підгрупах залежно від отримуваної терапії було виявлено, що в дослідженні UKPDS порівняно з пацієнтами, які отримували ПСС або інсулін у групі пацієнтів, які отримували метформін, частота комбінованої кінцевої точки усіх пов'язаних із ЦД ускладнень через 10,7 років спостереження була вірогідно на 19% нижчою (95% ДІ, (2-33), p=0,033), а також була вірогідно (p=0,021) нижчою смертність від усіх причин [10]. У подальшому ця позитивна тенденція в групі метформіну порівняно з іншими видами терапії зберігалася і через 10 років спостереження [11].

Крім того, при розгляді окремо в групі пацієнтів, які отримували метформін порівняно з групою пацієнтів на дієтотерапії впродовж більше ніж 10 років спостереження спостерігалося зниження на 32% ризику усіх кінцевих точок пов'язаних із діабетом (p=0,0023), на 42% - смертності внаслідок діабету (p=0,017), на 36% - смертності від усіх причин (p=0,011) та на 39% - інфаркту міокарда (p=0,01) [10]. **Жодне дослідження наступних років із вивчення ефективності будь-яких новітніх цукрознижувальних препаратів навіть не повторило тріумфальних результатів метформіну в UKPDS.**

Проте, досліджувані групи пацієнтів кардинально відрізнялися не лише за ефективністю терапії, а ще й за її безпечністю. В UKPDS, серед пацієнтів, які отримували ПСС та інсулін порівняно з групою метформіну вірогідно більш високою була частота виникнення гіпоглікемій. Гіпоглікемічні епізоди виникали в 1,2% пацієнтів на рік у групі ПСС, 3,8% у групі інсуліну і лише в 0,3% на рік у групі метформіну [12]. Також наприкінці дослідження в групах ПСС та інсуліну відмічено вірогідне збільшення маси тіла на 4,8 кг, тоді як у групі метформіну маса тіла залишалася незмінною (p<0,001) [12]. **Таким чином, наріжним каменем, якій відрізняє досягнення мети глікемічного контролю на початку лікування діабету за допомогою цих двох підходів – ПСС/інсуліну або метформіну – є їх вплив на вагу і частоту гіпоглікемій, тобто збільшення ваги і частоти гіпоглікемічних станів у пацієнтів, які отримують ПСС/інсулін та відсутність цих побічних ефектів на фоні застосування метформіну.**

Метформін у сучасних клінічних рекомендаціях. Унікальні позитивні властивості метформіну щодо зниження частоти ускладнень ЦД 2-го типу без збільшення ризику виникнення гіпоглікемій, а також нейтральна дія щодо впливу на вагу знайшли відтворення практично в усіх клінічних настановах із цукрознижувальної терапії всіх країн світу, де саме метформін є обраним в якості першої лінії терапії.

Так, наприклад, в об'єднаних рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) ще в 2006 р. метформін був рекомендований у якості стартового цукрознижувального препарату [13]. Причому у наступних редакціях цих клінічних рекомендацій зразка 2009 і 2012 років місце метформіну, як препарату першого вибору не змінилося [14, 9]. Таке ж місце відведено і в рекомендаціях із ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу Міжнародної діабетичної федерації (IDF), а також National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Великої Британії, які були взяті за основу у формуванні вітчизняних клінічних рекомендацій для цієї групи пацієнтів [16, 17]. Не відкидаючи можливого застосування ПСС в якості препаратів стартової терапії усі ці поважні світові медичні товариства підкреслюють, що на початку цукрознижувальної терапії ПСС або інші цукрознижувальні препарати можуть бути використані лише у випадку непереносимості метформіну або наявних істотних протипоказань до його застосування. Більше того, якщо уважно проаналізувати сучасні клінічні керівництва з цукрознижувальної терапії, навіть у якості препаратів другої лінії, ПСС сьогодні є препаратами вибору лише завдяки своїй дешевизні, бо їх місце вже давно зайнято препаратами інкретинового ряду і знедавна - SGLT2-інгібіторами*, але, нажаль, ці дві групи препаратів поки що мають відносно більшу вартість.

Навіть найліберальніші, на наш погляд, об'єднані клінічні рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американського коледжу ендокринологів (AADE/ACE) зразка 2009 р., а також в оновленому варіанті у 2013 р., які надають практикуючому лікарю можливості призначення на старті цукрознижувальної терапії і надалі будь-яких із існуючих препаратів, тим не менш, навіть у цих рекомендаціях підкреслюється, що вибір препарату повинен ґрунтуватись перш за все на урахуванні його безпеки для пацієнта, особливо щодо ризику збільшення частоти гіпоглікемій, а також впливу препарату на вагу [18, 19]. Саме ці прогресивні клінічні рекомендації були використані у створенні протоколу ведення хворих на ЦД 2-го типу в Російській Федерації [20]. Таким чином, можна сказати, що ретельний аналіз сучасних клінічних рекомендацій з ведення хворих на ЦД 2-го типу засвідчує, що **місце метформіну, як препарату першого вибору в теперішній час не змінилося.**

** SGLT2-інгібітори – інгібітори натрійзалежних котранспортерів 2 типу*

Похідні сульфонілсечовини і ризик серцево-судинних ускладнень. За даними одного з останніх метааналізів, який включав 33 дослідження тривалістю 0,46-10,4 років за участю 1325446 пацієнтів із ЦД 2-го типу і присвячених оцінці впливу різних видів цукрознижувальних препаратів на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень було виявлено, що ПСС призводили до збільшення серцево-судинної смертності на 27%, а також на 10% об'єднаної серцево-судинної кінцевої точки, яка включала інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізацію з приводу серцево-судинного ускладнення і серцево-судинну смерть [21]. У тому ж метааналізі також було показано, що кардіо-васкулярна смертність була на 26% вищою на фоні терапії ПСС порівняно з метформіном [21]. У чому причини такого негативного впливу ПСС на серцево-судинну систему? Можливими основними причинами негативного впливу ПСС на серцево-судинну систему на нашу думку є: збільшення частоти гіпоглікемій, збільшення ваги, посилення гіперінсулінемії, а також негативний вплив на ішемічне прекондиціонування в міокарді.

Так, добре відомим є факт, що стимуляція секреції інсуліну за допомогою ПСС може відбуватися не лише в період після прийому їжі (постпрандіальний період), а й у проміжках між прийомами їжі, що може призводити до виникнення гіпоглікемічних станів. І хоча еволюція ПСС йшла в напрямку створення більш селективних препаратів із меншим ризиком цього підступного ускладнення цукрознижувальної терапії, проте навіть препарати ПСС останніх поколінь мають здатність підвищувати ризик виникнення гіпоглікемії. Так, відомо, що в якості препарату порівняння з метформіном у дослідженні UKPDS використовувалися більш «старі» ПСС, а саме глібенкламід і хлорпропамід, здатність яких спричиняти гіпоглікемію добре відома. Проте, у більш сучасних дослідженнях із вивчення новітніх ПСС було чітко доведено збільшення частоти гіпоглікемій на фоні їх застосування. Так, у дослідженні ADVANCE, де в якості базисного препарату був обраний гліклазид модифікованого вивільнення (МВ), було доведено, що в групі інтенсивної терапії частота важких гіпоглікемічних станів була практично у двічі більшою в групі гліклазиду МВ порівняно з групою контролю (2,7% і 1,5% відповідно, ВР 1,86; 95% ДІ, 1,42-2,40; p<0,001) [22]. При цьому було показано, що застосування комбінованої терапії на грунті гліклазиду МВ у дослідженні ADVANCE не призвело до зниження ані смертності від серцево-судинних ускладнень, ані будь-яких інших макроваскулярних кінцевих точок (інфаркту міокарда, інсульту, ампутації та ін.) [22]. Більше того, пізніше S. Zoungas зі співавт. при аналізі результатів дослідження ADVANCE було показано, що хворі, які мали хоча б один важкий епізод гіпоглікемії на рік мали істотно більш високий ризик серцево-судинної смертності (ВР, 2,68; 95% ДІ, 1,72-4,19) та смертності від будь-якої причини (ВР 2,69; 95% ДІ,

1,97-3,67), а також великих макроваскулярних (ВР 2,88; 95% ДІ, 2,01-4,12) та мікроваскулярних (ВР 1,81; 95% ДИ, 1,19-2,74) ускладнень (p<0,001 для всіх порівнянь) (рис. 2) [23].

Рис. 2. Збільшення смертності, макро- і мікроваскулярних ускладнень на фоні терапії гліклазидом МВ внаслідок збільшення частоти гіпоглікемічних епізодів у дослідженні ADVANCE [23]

В іншому крупному дослідженні, ACCORD, також було показано, що в хворих, які перенесли один і більше епізодів важкої гіпоглікемії на рік, рівень смертності зростав практично в 3 рази порівняно з хворими, які не мали таких подій впродовж року і становив 3,1% і 1,2% на рік відповідно [24]. Також у дослідженні VADT було доведено, що серед інших факторів, які впливають на підвищення ризику серцево-судинної смертності саме гіпоглікемія є найбільш значним предиктором її зростання порівняно з такими добре відомими факторами ризику, як ступінь глікемічного контролю, вираженість атерогенної дисліпідемії, вік пацієнта, або наявність перенесених серцево-судинних подій в анамнезі (рис. 3.) [25].

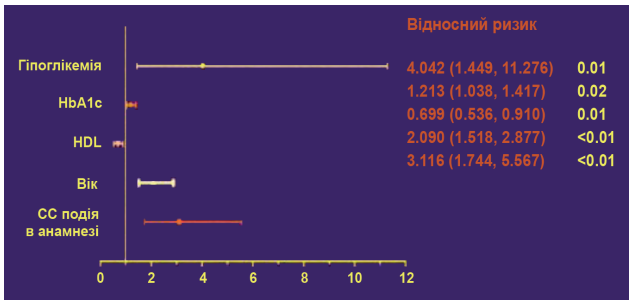

Рис. 3. Гіпоглікемія є найбільш визначним предиктором смертності внаслідок серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2-го типу в дослідженні VADT [25]

Тобто, у цих останніх мегадослідженнях дійсно було показано, що гіпоглікемії, спричинені ПСС, не минають безслідно для пацієнтів. З іншого боку виникає слушне запитання, чи виправдана така висока «плата» збільшенням частоти ускладнень внаслідок гіпоглікемії за більш ніж «скромні» результати, отримані в дослідженнях останніх років?

Якщо збільшення частоти гіпоглікемій сьогодні дійсно є доведеним фактором збільшення ускладнень і смертності у хворих на ЦД, то не менш доведеним є факт, що збільшення ваги призводить до погіршення прогнозу в цієї категорії хворих. У багатьох дослідженнях було показано, що інтенсивна цукрознижувальна терапія за допомогою ПСС призводить до збільшення ваги [25, 26]. Зміна харчової поведінки у хворих, які отримують ПСС у бік більш частих прийомів їжі внаслідок страху перед гіпоглікемією, або внаслідок уже наявних гіпоглікемій, одним із симптомів яких є збільшення апетиту, призводить до надмірного споживання калорій і збільшення кількості жирової тканини в організмі. Так, у нашому дослідженні було доведено, що **пацієнти, які отримували монотерапію ПСС** впродовж не менше одного року, **порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію метформіном, мали відносно більшу кількість жирової тканини,** кількість якої визначалась за допомогою методу двофотонної рентгенівської абсорбціометрії [27]. Це призвело до змін рівня адипокінів у плазмі крові, зростання інсулінорезистентності, збільшення рівня інсулінемії, погіршення показників ліпідного спектру крові, що надалі, можливо, призвело до прискореного розвитку атеросклерозу великих артерій. Дійсно, **у хворих, які впродовж року і більше отримували ПСС порівняно з хворими, які впродовж того ж терміну отримували метформін, визначалася більш висока швидкість пульсової хвилі в аорті, яка є маркером прогресування атеросклерозу великих артерій** (аорти та її крупних гілок) [27].

Окрім того, добре відомим є той факт, що ПСС внаслідок перехресної взаємодії із рецепторами до ПСС у коронарних артеріях призводять до зменшення їх релаксації і блокади ефекту ішемічного прекондиціонування міокарда, що **збільшує уразливість пацієнтів із ЦД 2-го типу внаслідок наявної ішемічної хвороби серця** [28]. На відміну від ПСС **цих негативних ефектів повністю позбавлена терапія метформіном.** Навпаки, в експериментальних дослідженнях була доведена вазорелаксуюча дія метформіну внаслідок зменшення входу іонів кальцію в гладком'язові клітини та збільшення виділення оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах [29, 30].

Метформін і похідні сульфонілсечовини: чи співставна важкість побічних ефектів? Хтось із великих лікарів минулого сказав про фармакологічні препарати таке: «Якщо препарат не має побічних ефектів, то й ефективності від нього очікувати не слід». Метформін - добре вивчений за десятиріччя широкого використання в клініці препарат. Звісно, побічні ефекти його є відомими. Проте сьогодні нерідко можна спостерігати надмірне роздмухування «метформінофобії» серед практикуючих лікарів прихильниками терапії ПСС, як препаратів першого вибору, яке ґрунтується саме на навмисній гіперболізації побічних ефектів

метформіну. Це стосується перш за все ризику виникнення фатального лактатацидозу в пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують метформін.

Метформін був введений у клінічну практику лікування ЦД 2-го типу ще в 1957 р. в Європі та в 1995 р. у США. З самого початку застосування метформіну обережність у його призначенні була навіяна його попередником – фенформіном, – застосування якого дійсно було причиною виникнення кількох випадків фатального лактатацидозу в минулому, внаслідок чого цей препарат був відкликаний з аптек у 1977 році. Проте, фенформін за своєю хімічною структурою відрізнявся від метформіну. Фенформін був здатний порушувати окислювальне фосфорилювання в печінці, підвищуючи тим самим утворення лактату в анаеробних шляхах, водночас метформін не спричинює утворення лактату в печінці, хоча і впливає на глюконеогенез у ній [31-33]. Таким чином, прямого фармакодинамічного обґрунтування для збільшення рівня лактату в плазмі крові під дією метформіну немає і можливо лише приналежність до групи бігуанідів, є основною причиною співвіднесення метформіну зі збільшенням частоти виникнення лактатацидозу внаслідок прийому його пацієнтами з ЦД 2-го типу. За даними двох аналізів Кохрановської бази даних клінічних досліджень було виявлено, що **метформін асоціюється з лактатацидозом лише за наявності у хворого гіпотензії, гіпоксемії будь-якого ґенезу, гострої ниркової недостатності або цирозу печінки,** тобто тих невідкладних станів, які призводять до появи надзвичайно високої концентрації метформіну в плазмі крові [31, 32]. Абсолютний ризик розвитку лактатацидозу внаслідок терапії метформіном надто низький і становить 1-16,7 випадків на 100 000 пацієнто-років [34-37]. Також за даними іншого обсерваційного дослідження, проведеного у Великій Британії, із 50 000 обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували різні цукрознижувальні препарати і спостерігалися в лікарів загальної практики було виявлено лише 6 випадків лактатацидозу, при цьому загальний коефіцієнт захворюваності на кожні 100 000 пацієнто-років становив для пацієнтів, які отримували метформін – 3,6, а для тих, хто отримував ПСС – 4,8 [38]. Тобто виникнення лактатацидозу взагалі може бути не пов'язане з видом цукрознижувальної терапії, яка застосовується, а з тими захворюваннями, які призводять до надмірного накопичення лактату в організмі хворих. Слід зауважити, що практично у всіх багаторічних і чисельних за кількістю хворих дослідженнях останніх років із комбінованої цукрознижувальної терапії, таких як **ADVANCE, ACCORD, VADT, SAVOR, EXAMINE та ін., метформін застосовувався** на додаток до основного препарату в значної кількості хворих, **але в жодному з цих досліджень випадків лактатацидозу не було зареєстровано,** хоча в них і приймали участь хворі зі скомпрометованим серцево-судинним анамнезом.

Враховуючи те, що кліренс метформіну в нирках безпосередньо залежить від їх функціонального стану в клінічному керівництві з ведення хворих на ЦД 2-го типу Національного інституту охорони здоров'я Великої Британії (NICE) було запропоновано змінювати добову дозу метформіну залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). При цьому відміна метформіну вважається доцільною лише за ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2, що дозволяє уникнути підвищення ризику виникнення лактатацидозу внаслідок його передозування [39]. Зрозуміло, що не слід призначати метформін й пацієнтам у надважкому стані, із вираженою гіпоксією будь-якого генезу. Водночас викликає здивування обмеження використання метформіну у хворих із кардіальною патологією без вираженої гіпоксії викликаної серцевою недостатністю, яке нерідко можна спостерігати на наших теренах. **Таким чином, обмеження застосування метформіну тим пацієнтам, які мають протипоказання до нього може попередити виникнення небажаних випадків лактатацидозу.**

Іншим відомим побічним ефектом терапії метформіном є виникнення диспепсичних розладів із боку шлунково-кишкового тракту, які спостерігаються в приблизно 20% хворих на ЦД 2-го типу, які отримують цей препарат із метою зниження рівня глюкози в крові [40]. Водночас за даними клінічних досліджень лише в 5% пацієнтів гастро-інтестинальні побічні ефекти призводять до відмови від лікування метформіном [41]. Достеменно невідомо з чим пов'язане виникнення цих розладів. Проте, **сьогодні вже є можливості значно збільшити кількість пацієнтів на терапії метформіном завдяки застосуванню нових форм метформіну повільного вивільнення (XR, DR, SR форми, наприклад, Діаформін® SR), переводу пацієнта на менше дозування з наступним титруванням дози до максимально ефективної, початку терапії метформіном із найнижчої дози, повільному збільшенню дози метформіну, застосуванням метформіну під час або після їжі тощо** [42, 43]. Всі ці підходи збільшують імовірність отримання хворими усіх переваг терапії метформіном вже від початку захворювання.

Таким чином, лікування метформіном, як і будь-яким іншим фармакологічним препаратом, не позбавлене побічних ефектів. Проте виникає слушне запитання: чи співставними за своєю важкістю є побічні ефекти, коли на шальках терезів з одного боку збільшення смертності внаслідок зростання частоти фатальних гіпоглікемій, підвищення ваги та інших негативних впливів на серцево-судинну систему внаслідок призначення ПСС і, з іншого боку, конче рідкі випадки лактатацидозу, яких можна уникнути добре відбираючи хворих, та диспепсичні розлади при терапії метформіном? При такому порівнянні, на наш погляд, метформін на старті лікування, порівняно з ПСС, має відверту перевагу.

Метформін – міст до сучасних цукрознижувальних препаратів. Практично щороку арсенал сучасного лікаря, який веде хворих на ЦД, поповнюється новими препаратами для зниження рівня глюкози в плазмі крові. «Торуючи» дорогу до пацієнта всі нові препарати звісно проходять поглиблене вивчення в клінічних дослідженнях. При плануванні клінічних досліджень завжди **враховується стан клінічних настанов і рекомендацій провідних країн світу, в яких саме метформін є базисною цукрознижувальною терапією у хворих на ЦД 2-го типу.** Тому ефективність нових препаратів практично завжди оцінюється або в комбінації з метформіном, або на додаток до метформіну. Незважаючи на це, **нерідко в Україні лікарі ідучи в розріз із сучасними рекомендаціями, все ж таки зупиняють свій вибір на ПСС в якості препарату першої лінії цукрознижувальної терапії для своїх пацієнтів. Таким чином, виникає певною мірою тупікова ситуація: вибір ПСС на початку цукрознижувальної терапії фактично позбавляє лікаря можливості переводу хворого на сучасну комбіновану терапію, основним компонентом якої є метформін.**

Реалії цукрознижувальної терапії в Україні: часто ми є лікарями «одного контакту». У сучасних умовах української медицини диспансерний нагляд за хворими на ЦД є задачею не завжди легкою для виконання. Тривалий прихований перебіг захворювання призводить до зниження мотивації хворих у дотриманні схеми лікування, яка призначена медичним працівником, призводить до зменшення частоти самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові, а також до ігнорування регулярних відвідувань лікаря для отримання своєчасної корекції лікування. **Всі ці проблеми диспансеризації хворих на ЦД є добре відомими.** Крім того, добре відомими є наслідки такого відношення хворих до свого захворювання: незадовільний глікемічний контроль і, як наслідок, збільшення частоти ускладнень діабету і смертності хворих. В цих умовах, коли лікарі, які ведуть хворих на ЦД, фактично є лікарями «одного контакту», **бо на наступний візит до лікаря хворий може прийти не через 3 місяці** для контролю HbA_{1c} та інших необхідних тестів і отримання необхідних порад, **а через, можливо, кілька років, тому в цих умовах призначений цукрознижувальний препарат повинен бути максимально ефективним і безпечним.** Тому в наших умовах саме метформін найкраще відповідає цим умовам. **Призначаючи метформін, наприклад, Діаформін®, Діаформін® SR – препарати метформіну компанії «Фармак», лікар може бути впевненим, що навіть у разі тривалої відсутності контакту з пацієнтом препарат йому не нашкодить:** не знизить рівень глюкози крові нижче критичного і тому не призведе до гіпоглікемії, а також не спричинить набору ваги з посиленням інсулінорезистентності з наступним «вислизанням» з-під глікемічного контролю і т.д., чого не можна гарантувати при лікування ПСС.

На завершення хотілося б сказати, що, з огляду на все вищесказане, для хворих на ЦД 2-го типу терапія метформіном хоча й не несе в собі, так би мовити, «іноваційності», а, навпаки, є прикладом багаторічної стабільності, проте й досі **саме метформін є надійним вибором в якості препарату першої лінії цукрознижувальної терапії.**

Список використаної літератури

1. *Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M. et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. // Diabetes Care. - 2002. - 25. - P: 1129-1134.*
2. *The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. // Lancet. - 1999. - N354. - P.617-621.*
3. *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. - 12. - 321(7258). P: 405-12.*
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 (UKPDS 33). // Lancet. - 1998. - 352 (9131). - P: 837-853.*
5. *Amos A., Mccarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. // Diabet Med. - 1997. - 14. - P: S1-85.*
6. *Parving H. Benefits of and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy. // Journal Hyperten. - 1998. - 16. - P: 99-101.*
7. *Abougalambou S.S.I., Hassali M.A., Sulaiman S.A.S. et al. Prevalence of Vascular Complications among Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients at Teaching Hospital in Malaysia. // J Diabetes Metab. - 2011. - 2. - P: 115.*
8. *IDF Atlas 3rd edition, 2006.*
9. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // Diabetes Care. - 2012. - 35(6). - P: 1364-79.*
10. *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. - 12. - 352(9131). - P:854-65.*
11. *Holman R.R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. // The New England Journal of Medicine. - 2008. - 15. - P: 1577-1589.*
12. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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. BMJ. Jan 14, 1995; 310(6972): 83-88.*
13. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. 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. - P. 1711-21.*

14. Nathan DM, Buse JB et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. // Diabetologia. - 2009. - 52. - P. 17-30.
15. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. // Diabetes Res Clin Pract. - 2014. - 104(1). - P: 1-52.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Available from (www.nice.org.uk/CG87ShortGuideline)
17. www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_1_2012_.pdf
18. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Al-gorithm for Glycemic Control. // Endocr Pract. - 2009. - № 15(6). - P: 540-559.
19. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. // Endocr Pract. - 2013. - 19(2). - P: 327-36.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект "Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа". // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - Т. 50. - С. 95-105.
21. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. // Diabet Med. - 2013. - 30(10). - P: 1160-71.
22. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 2560-2572.
23. S. Zoungas, A. Patel et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death // N Engl J Med. - 2010. - 363. - 1410-1418.
24. Bloomgarden Z.T. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. // Diabetes Care. 2008. - 31(9). - P: 1913-9.
25. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. // N Engl J Med. - 2009. - 360. - P. 129-139.
26. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. - N Engl J Med 2008. - 12. - 358. - P: 2545-2559.
27. Зуєв К.О., Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Когут Д.Г. Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії. // Endokrynologia. - 2014. - 19. - 2. - P.111-118.
28. Полторак В.В., Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Блокада КАТФ-каналов препаратами сульфонилмочевины и кардиоваскулярная безопасность у больных сахарным диабетом II типа. // Український медичний часопис. - 2002. - №6(32) XI - XII.
29. Dominguez L.J., Davidoff A.J., Srinivas P.R. et al.: Eff ects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. // Endocrinology. - 1996. - 137. - P: 113-121.
30. Trovati M., Anfossi G.: Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin eff ects on cultured vascular smooth muscle cells. // Diabetologia. - 1998. - 41. -P: 609-602.
31. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. et al.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. // Cochrane Database Syst Rev. - 2010. - 1. - P: CD002967.
32. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. et al.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. // Cochrane Database Syst Rev. - 2010. - 4. P: CD002967.
33. Bando K., Ochiai S., Kunimatsu T. et al.: Comparison of potential risks of lactic acidosis induction by biguanides in rats. // Regul Toxicol Pharmacol. - 2010. - 58. - P: 155-160.
34. Tahrani A.A., Varughese G.I., Scarpello J.H. et al.: Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? // BMJ. - 2007. - 335. - P: 508-512.
35. Brown J.B., Pedula K., Barzilay J. et al.: Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. // Diabetes Care. - 1998. - 21. - P: 1659-1663.
36. Stang M., Wysowski D.K., Butler-Jones D.: Incidence of lactic acidosis in metformin users. // Diabetes Care. - 1999. - 22. - P: 925- 927.
37. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G. et al.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. // Cochrane Database Syst Rev. - 2002. - 2. - CD002967.
38. Bodmer M., Meier C., Krдhenbьhl S. et al.: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. // Diabetes Care. - 2008. - 31. - P: 2086-2091.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE Clinical Guidelines CG87 (May 2009): Type 2 diabetes - newer agents (partial update of CG66) (http://www.nice.org.uk/CG87).
40. Howlett H.C., Bailey C.J. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. // Drug Saf. - 1999. - 20. - P. 489-503.
41. Scarpello J.H.B. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. // Br J Vasc Dis. - 2001. - 1. - P: 28-36.
42. Davidson J., Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. // The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. - 2004. - 1. - 4(4). - P: 273-277.
43. Defronzo R.A., Buse J.B., Kim T. et al. Dissociation Between Metformin Plasma Exposure and its Glucose-Lowering Effect: A Novel Gut-Mediated Mechanism of Action Poster №1087-P on 73-rd scientific session of ADA 21-25 June 2013.

Діаформін®
Metformin

Дозволь мріям «великих» людей жити!

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діаформін®. Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 500, 850 або 1000 мг метформіну гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02. **Показання.** Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. **Зниження ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до інших компонентів препарату; діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома; порушення функції нирок; гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна недостатність, алкоголізм. **Побічні реакції.** Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». **Р. п. МОЗ України:** №UA/11857/03/01, №UA/11857/03/02, №UA/11857/02/01.

Фармак
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944.
www.farmak.ua

Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для застосування препарату.