

УДК 615.036.8:616.379-008.64

## ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МЕТФОРМИН» В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Муракова Г.Р., <sup>2</sup>Родина О.П., <sup>2</sup>Моисеева И.Я., <sup>2</sup>Водопьянова О.А., <sup>2</sup>Панина Е.С.

<sup>1</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко»,  
Пенза, e-mail: burdenko@e-pen.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза,  
e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru

Изучен опыт практического применения препарата «Метформин» в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Оценена эффективность данного препарата в лечении пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и сахарным диабетом, некомпенсирующимся препаратами сульфаниламочевин. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, страдали ожирением. Влияние на показатели углеводного обмена изучалось с помощью определения уровня глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии и гликизированного гемоглобина. Динамику липидного обмена оценивали по изменению индекса массы тела, концентрации общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности и триглицеридов. Во всех группах больных терапия метформином была ассоциирована со значительным снижением уровня HbA1c, триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Обнаружена большая эффективность метформина в качестве стартовой терапии сахарного диабета. Преодоление инсулинорезистентности и уменьшение уровня гликемии у больных СД 2 типа с ожирением, получавших предшествующее лечение секретагогами, требовало назначения более высоких суточных доз метформина. Наблюдалось дозозависимое снижение уровней как глюкозы плазмы натощак, так и HbA1c при дозах от 500 до 2000 мг/сут. Оптимальной для контроля гликемии дозой оказалась доза метформина, равная 2000 мг/сут.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, ожирение, метформин

## EXPERIENCE OF PRACTICAL USING OF «METFORMIN» FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>Murakova G.R., <sup>2</sup>Rodina O.P., <sup>2</sup>Moiseeva I.Ya., <sup>2</sup>Vodopyanova O.A., <sup>2</sup>Panina E.S.

<sup>1</sup>State Health Care Establishment «Regional Hospital by N.N. Burdenko» Penza, e-mail: burdenko@e-pen.ru;

<sup>2</sup>Penza State University, Penza, e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru

The experience of practical use of the drug «Metformin» in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus was studied. The efficacy of this drug in the treatment of patients with newly diagnosed diabetes mellitus and diabetes mellitus, uncompensated sulfanyurea preparations was evaluated. All patients who participated in the study were obese. Influence on the parameters of carbohydrate metabolism was studied by determining the fasting glucose level, postprandial glycemia and glycosylated hemoglobin. Dynamics of lipid metabolism was assessed by changes in body mass index, concentration of total cholesterol, high and low density lipoproteins and triglycerides. In all groups of patients, metformin therapy was associated with a significant decrease in the levels of HbA1c, triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol. Metformin has been shown to be of great efficacy as a starting therapy for diabetes mellitus. Overcoming insulin resistance and reducing the level of glycemia in patients with type 2 diabetes with obesity, who received previous treatment with secretion, was required the appointment of higher daily doses of metformin. There was a dose-dependent decrease in plasma fasting glucose levels and HbA1c at doses from 500 to 2000 mg / day. The optimal dose for the control of glycemia was a dose of metformin equal to 2000 mg/day.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, obesity, metformin

Количество пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, в настоящее время не только не имеет тенденции к снижению, но и стремительно увеличивается. Так, за последние 10 лет распространенность данного заболевания в мире выросла более чем в 2 раза и к концу 2015 г. составила 415 млн человек. По прогнозам Международной федерации диабета, к 2030 г. число больных может увеличиться до 592 млн, к 2040 г. – до 642 млн чел. Среди случаев сахарного диабета 2 типа составляет около 90 % заболеваемости.

На 31.12.2016 г. в России в систему онлайн-регистра включено 79 регионов. Согласно данным Федерального регистра

СД, общая численность пациентов с СД на 31.12.2016 г. составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них: 92% (4 млн) – СД 2 типа, 6% (255 тыс.) – СД 1 типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД [1; 2].

На территории Пензенской области на 01.07.2017 г. зарегистрировано 45773 больных сахарным диабетом, из них страдающих СД 2 типа – 42059 человек.

Главная цель терапии СД – нормализация уровня гликемии. Кроме того, данные, полученные в результате многочисленных клинических исследований, демонстрируют, что помимо влияния на уровень глюкозы плазмы крови, эффективными способами профилактики прогрессирования заболева-

ния является снижение артериального давления, уровня липидов крови, особенно при СД 2 типа или изменении толерантности к глюкозе. Данный факт связан с тем, что СД типа 2 является частью метаболического синдрома, сочетающего в себе резистентность к инсулину, нарушение липидного, пуринового обмена, артериальную гипертензию.

Таким образом, фармакотерапия СД типа 2 заключается в постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления [3; 4].

Препаратом выбора для стартовой терапии СД 2 типа является метформин, снижающий инсулинорезистентность тканей, а также вызывающий ряд благоприятных сердечно-сосудистых и метаболических эффектов. В частности, признавая роль свободнорадикального окисления липидов в патогенезе различных заболеваний, хочется отметить влияние метформина на некоторые процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему [5; 6]. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали дополнительные терапевтические эффекты метформина, что позволило расширить показания к его назначению [7–9].

Сегодня метформин является обязательным компонентом терапии СД 2 типа на всех стадиях развития заболевания [10]. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» метформин – препарат первого ряда для терапии СД 2 типа [1, 2].

### Цель исследования

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности препарата «Метформин» (ПАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

### Материалы и методы исследования

Ретроспективное описательное исследование проведено на базе медицинского эндокринологического центра ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» с марта по июль 2017 г. (период набора материала март – июль 2017 г).

Изучены амбулаторные карты больных с сахарным диабетом 2 типа, получивших лечение метформин (ПАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия). Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания.

В первую группу вошли 30 больных с впервые выявленным СД 2 типа.

Во вторую группу вошли 30 пациентов СД 2 типа, которые имели диабет в течение  $3,7 \pm 1,3$  лет и принимали пероральные сахароснижающие препараты, производные сульфонилмочевины.

Пациентам обеих групп коррекция липидного обмена не проводилась. Все больные получали антигипертензивную терапию для коррекции повышенного артериального давления. Никто из пациентов не курил. Всем больным, кроме фармакотерапии, были даны рекомендации по рациональному питанию с уменьшением калорийности пищи и увеличению дозированных физических нагрузок. Все пациенты прошли обучение в школе диабета на базе медицинского эндокринологического центра ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко».

Критериями включения в исследование стали:

- монотерапия метформин или в качестве дополнения к производным сульфонилмочевины;

- возраст от 45 до 60 лет;

- ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и выше.

Критериями исключения из исследования были:

- сахарный диабет 1 типа;

- ХБП с нарушением скорости клубочковой фильтрации по  $\text{SKD-EPI} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ;

- острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз;

- клинически значимое активное заболевание печени или ослабленная функция печени, определяемая уровнем АСТ/АЛТ  $> 2,5$  раза выше верхней границы нормальных значений;

- ОКС или ОНМК в анамнезе;

- гипокортицизм и гипотиреоз.

Все пациенты проходили обследование в амбулаторных условиях.

До назначения метформина всем пациентам проводили антропометрические обследования: измеряли массу тела, рост, окружность талии, окружность бедер. Степень ожирения оценивали, рассчитывая индекс массы тела с использованием классификации ожирения ВОЗ (1997 г.). Тип ожирения определяли с помощью измерения окружности талии и бедер и расчета антропометрического показателя, показывающего соотношение окружности талии и окружности бедер. Окружность талии измеряли, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средне-подмышечной линии в положении пациента стоя, окружность бедер – в самой широкой их области на уровне большого вертела. Ожирение считали абдоминальным, если у женщин величина соотношения окружности талии и окружности бедер была более 0,85, у мужчин – более 1,0.

Исследование липидного профиля проводили, определяя в сыворотке крови пациента концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП.

Для диагностики СД использовали критерии экспертной группы ВОЗ (1999–2013): гликемия натощак  $\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$ , или через 2 часа после ПГТГ  $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ , или случайное определение  $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ . Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1]. Целевые значения, принятые для пациентов обеих групп, составили  $\text{HbA1c} < 7\%$ .

Анализировались данные, полученные при первичном осмотре, через 4, 8 недель и через 3 месяца,

после начала применения метформина. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы статистической обработки данных «Био-стат», данные представлены в виде  $M \pm m$  и относительных величин (%). Величина допустимого уровня значимости была принята  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Первая группа пациентов включала 30 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, средний возраст которых составил  $53,2 \pm 6$  лет. Среди них 83,3% (25 человек) было женщин, и 16,6% (5 человек) – мужчин.

Средний возраст больных второй группы составил  $55,1 \pm 3,5$  лет. Среди них 80% (24 человека) представлено женщинами и 20% (6 человек) – мужчинами.

Было выявлено, что у 40% (12 человек) из первой группы и 26,6% (8 человек) из второй отмечался СД 2 типа у одного из родителей.

У пациентов обеих групп не было достижения индивидуализированных целей терапии (гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, HbA1c).

У всех пациентов был лишний вес (абдоминальное ожирение I–III степени), а также выявлялись гиперхолестеринемия и дислипидемия (табл. 1).

Пациентам первой группы была назначена монотерапия метформином по 500 мг 1 раз в сутки перед сном с последующей корректировкой дозы в зависимости от пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы. Целевыми цифрами компенсации гликемии считали уровень глюкозы натощак до 7 ммоль/л, постпрандиальный уровень – до 9,0 ммоль/л [1]. Через 4 недели после начала терапии компенсация гликемии натощак была достигнута у 10 пациентов (33,3%), при приёме метформина в дозе 1000 мг в сутки. Уменьшение веса больных составило в среднем 1,5 кг. В случае недостижения компенсации доза была увеличена до 2000 мг в сутки. Повышенная дозировка способствовала снижению уровня гликемии в течение последующих 8 недель.

Пациентам второй группы была назначена схема комбинированной с производными сульфонилмочевины терапии. Через 4 недели целевые цифры гликемии натощак были достигнуты у 40% (12 человек) при назначении 1500–2000 мг метформина. У 56% (15 человек) больных данной группы наблюдалось уменьшение гликемии натощак (табл. 2). Пациентам, не достигшим цели, доза была увеличена до 2500–3000 мг в сутки, что также постепенно снизило уровень гликемии в течение последующих 8 недель до целевых значений (табл. 2).

**Таблица 1**

Показатели углеводного и липидного обмена у больных СД 2 типа до начала терапии

Наименование критерия	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33, ± 2,1	35,1 ± 2,7
Гликемия натощак, ммоль/л	8,22 ± 0,5	9,89 ± 0,31
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,92 ± 0,97	11,93 ± 0,88
HbA1c %	8,33 ± 0,92	8,91 ± 1,11
ОТ/ОБ	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,1
ХС, ммоль/л	6,5 ± 0,7	7,1 ± 0,9
ТГ, ммоль/л	3,1 ± 0,6	3,4 ± 0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,9 ± 0,5
ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,7	5,7 ± 0,4

**Таблица 2**

Оценка нарушений углеводного обмена до начала терапии и через 3 месяца применения метформина

Наименование критерия	До начала терапии		Через 3 месяца применения метформина	
	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа
Гликемия натощак, ммоль/л	8,2 ± 0,5	9,9 ± 0,3	5,3 ± 0,7*	7,0 ± 0,8*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,9 ± 0,9	11,9 ± 0,7	8,1 ± 0,6*	9,1 ± 0,9*
HbA1c %	8,3 ± 0,9	8,9 ± 1,1	7,1 ± 0,5*	7,8 ± 0,9*

Примечание. \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Оценка нарушений липидного спектра до начала терапии и через 3 месяца применения метформина

Наименование критерия	До начала терапии		Через 3 месяца применения метформина	
	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,6 ± 2,1	35,1 ± 2,7	31,1 ± 1,2*	34,7 ± 3,1
Общий холестерин, ммоль/л	6,5 ± 0,7	7,1 ± 0,9	5,7 ± 0,5*	6,5 ± 0,8*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,9 ± 0,5	1,5 ± 0,4*	2,2 ± 0,3*
ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,7	5,7 ± 0,4	3,8 ± 0,7*	4,6 ± 0,8
ТГ, ммоль/л	3,1 ± 0,6	3,4 ± 0,4	2,4 ± 0,5*	2,8 ± 0,6

Примечание. \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Таким образом, при применении метформина на протяжении 3 месяцев у больных СД 2 типа отмечается статистически значимая тенденция к снижению уровня гипергликемии натощак и после еды. Нормализация показателей углеводного обмена происходила наряду с улучшениями липидного спектра (табл. 3).

Снижение уровня ТГ, общего ХС, ЛПОНП вместе с уменьшением массы тела в течение двух месяцев лечения происходило быстрее у пациентов 1 группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, метформин у больных СД 2 типа с ожирением продемонстрировал эффективность его действия как при лечении впервые выявленного диабета в качестве монотерапии, так и при сочетании с производными сульфонилмочевины.

На фоне терапии побочных эффектов у пациентов обеих групп не зарегистрировано, что может быть связано с небольшой начальной дозой препарата (500 мг в сутки) с последующей неагрессивной титрацией.

### Выводы

1. Монотерапия метформином у больных с впервые выявленным СД 2 типа компенсация гликемии происходила быстрее наряду с положительными изменениями липидного обмена и снижением массы тела по сравнению с пациентами, имеющими стаж сахарного диабета.

2. Больные СД 2 типа с ожирением, принимавшие ранее препараты сульфонилмочевины, требовали назначения более высоких суточных доз метформина.

3. Отмечалось дозозависимое снижение уровней как глюкозы плазмы натощак, так и НвА1с при дозах метформина от 500 до 2000 мг/сут. Доза метформина, равная

2000 мг/сут, представлялась оптимальной для контроля гликемии.

4. Фармакотерапия метформином продемонстрировала значительное снижение уровней НвА1с, триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП.

### Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – № 1 (приложение). – 112 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 4–22.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром. В кн.: Ожирение / Под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – С. 44–79.
4. Демикова Н.В. Адаптированная схема применения метформина у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением // Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2015. – № 16. – С. 47–51.
5. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты эффективности метформина при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2016. – 25 с.
6. Родина О.П., Моисеева И.Я. Фармакокоррекция изменений липидного гомеостаза при стрессовом ulcerogeneze (статья) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2008. – № 1. – С. 18–33.
7. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2015. – № 3 (28). – С. 32–36.
8. Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Поддубская Е.А. Метформин – единственный препарат для одновременной профилактики осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. – 2011. – № 1. – С. 60–62.
9. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома // РМЖ. – 2009. – № 10. – С. 692.
10. Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 83–92.