

Клинико-фармакологические аспекты титрования дозировки метформина

О.И. Карпов

*Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова*

Метформин относится к числу базовых средств для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2), а также, совместно с препаратами других групп применяется при метаболическом синдроме, ожирении, дислипидемиях, дизовариальных нарушениях и некоторых других состояниях. Фармакодинамические эффекты препарата, имеющие отношение к лечению СД 2, известные к настоящему времени, включают в себя [1]:

- усиление утилизации глюкозы;
- увеличение числа рецепторов к инсулину на клеточной мембране и активизацию транспорта глюкозы в тканях.
- уменьшение продукции глюкозы печенью;
- уменьшение всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте;
- увеличение потребления глюкозы мышечной и жировой тканями.

Метформин, таким образом, оказывает влияние на ключевой момент инсулинорезистентности – повышает чувствительность тканей к инсулину, скорее всего, за счет увеличения количества рецепторов инсулина на мембранах. На мембранах эритроцитов показано, что через 1 нед лечения число рецепторов увеличивается на 16%, а через 4 нед – на 84% [2]. К тому же метформин вызывает увеличение активности тирозинкиназы, гликогенсинтетазы, стимулирует синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ферментов, ответственных за переносчики глюкозы, и, таким образом, увеличивает ее утилизацию [3]. Предполагается, что и на пострецепторном уровне, наряду с потенцированием действия инсулина, он может оказывать непосредственное влияние на ферментные системы, участвующие в метаболизме глюкозы [4].

Метформин – единственное из пероральных сахаропонижающих средств, угнетающее продукцию глюкозы в печени, которая у больных СД 2 значительно увеличена. Это может быть обусловлено подавлением основных ферментов глюконеогенеза, повышением чувствительности гепатоцитов к инсулину и подавлением липолиза в висцеральной жировой ткани, что приводит к снижению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень [5]. Снижение инсулинорезистентности в гепатоцитах под влиянием метформина стимулирует действие инсулина на ферменты обмена гликогена – фосфорилазу и гликогенсинтетазу, что активирует синтез гликогена, на который расходуется в том числе имеющаяся в печени глюкоза. Эти основные механизмы действия метформина приводят к снижению уровня глюкозы натощак и повышению чувствительности тканей к инсулину. Благодаря замедлению всасывания углеводов метформин практически не дает гликемических

пиков после еды, чем отличается от производных сульфонилмочевины. Опасности гипогликемии при его применении нет. С фармакологической точки зрения будет правильно называть его антигипергликемическим, а не гипогликемизирующим средством. Уменьшение инсулинорезистентности метформином по иному, чем сульфонилмочевинными препаратами, механизму, препятствует гиперинсулинемии – мощному фактору дислипидемий, сердечно-сосудистых осложнений, абдоминального ожирения, повышенной агрегации тромбоцитов и угнетения фибринолитической активности плазмы [6]. Под влиянием метформина снижается окисление свободных жирных кислот [7], высокие концентрации которых способствуют инсулинорезистентности и синтезу атерогенных классов липопротеидов. Повышенный уровень свободных жирных кислот наблюдается при ожирении и СД 2. Метформин способен стабилизировать и даже снижать вес, особенно у лиц с ожирением, за счет уменьшения массы жировой ткани. Значительное уменьшение количества общего и висцерального жира при лечении метформином наблюдали у женщин с абдоминальным ожирением [8]. Учитывая роль абдоминального ожирения в патогенезе МС, снижение веса рассматривается у больных с ИР как способ профилактики сердечно-сосудистых осложнений [9].

Все вышеприведенные сведения не представляют собой новости для специалистов, поскольку препарат применяется несколько десятилетий, и фармакоэпидемиологические данные по его фармакодинамике и клинической эффективности убедительно доказывают целесообразность применения при СД 2. Вместе с тем клинико-фармакологические особенности метформина, особенно то, что касается его фармакокинетики, повлекшие необходимость внесения технологических новшеств в современные лекарственные формы, требуют внимания.

Абсорбция метформина медленная и может составлять до 6 ч. Период полуэлиминации из плазмы крови до 6 ч. Не метаболизируется и выводится с мочой в неизменном виде. Важно заметить, что метформин не влияет на скорость печеночного кровотока и, с учетом, что и поступление его по портальной вене имеет константные характеристики, можно ожидать стабильных фармакокинетических параметров его в крови [10]. Среднетерапевтические плазменные концентрации 1–2 мкг/мл и не должны превышать 5 мкг/мл. Имеется дозозависимый характер установления максимальных концентраций в плазме от 1,03 мкг/мл при приеме 500 мг до 2,01 мкг/мл при приеме по 850 мг 3 раза в сутки. Концентрации метформина в стенке кишечника, слюнных железах, почках и печени превышают его

Таблица 1

Наиболее общие побочные эффекты при назначении полной суточной дозы метформина одномоментно при начале лечения		
Нежелательные эффекты	Метформин n=141	Плацебо n=145
Диарея	53,2%**	11,7%
Тошнота/рвота	25,5%*	8,3%
Вздутие живота	12,1%*	5,5%
Астения	9,2%*	5,5%
Нарушения пищеварения	7,1%*	4,1%
Боли в животе	6,4%	4,8%
Головная боль	5,7%	4,8%

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

уровень в плазме крови, тогда как в скелетных мышцах и мышце сердца содержание метформина практически соответствует таковому в плазме крови [7].

Особое внимание должно быть привлечено к существенному возрастанию максимальной концентрации и снижению почечного клиренса препарата у пожилых больных и пациентов с нарушением функции почек (рис. 1, 2). Согласно клинко-фармакологическому закону, равновесная концентрация любого препарата в крови, а следовательно, максимально возможный терапевтический эффект при выбранной дозе, устанавливается через 5 периодов его полуэлиминации. С учетом среднего значения этого периода для метформина следует полагать, что равновесная концентрация при нормальной функции почек устанавливается в течение 2 сут, что позволяет достаточно быстро оценить клиническую эффективность препарата. Вместе с тем короткий период полуэлиминации требует и пристального к себе внимания – необходимости постепенного повышения дозировки, так называемого титрования. Иными словами, лечебные дозировки метформина, диапазон которых 1,7–2 г в сутки [22], достигаются постепенно, начиная с 500 мг в сутки.

Опасность назначения всей суточной дозы сразу, при первом приеме, без титрования, к тому же без учета клиренсовой функции почек чревато развитием лактоацидоза, послужившего причиной запрета применения бигуанидов ранних поколений. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т.е. предшественников глюкозы в процессе глюконеогенеза. Поступающий при этом в повышенном количестве в печень лактат используется для образования глюкозы как глюконеогенный субстрат, что препятствует развитию гипогликемии [11]. Однако при действии препаратов этого класса количество нарастающего лактата превышает образование пирувата, и создаются условия для развития молочнокислого ацидоза. В случае постепенного прибавления лечебной дозировки метформина до оптимальной это осложнение практически не встречается. Тщательный фармакоэпидемиологический метаанализ клинических исследований препарата у больных СД 2

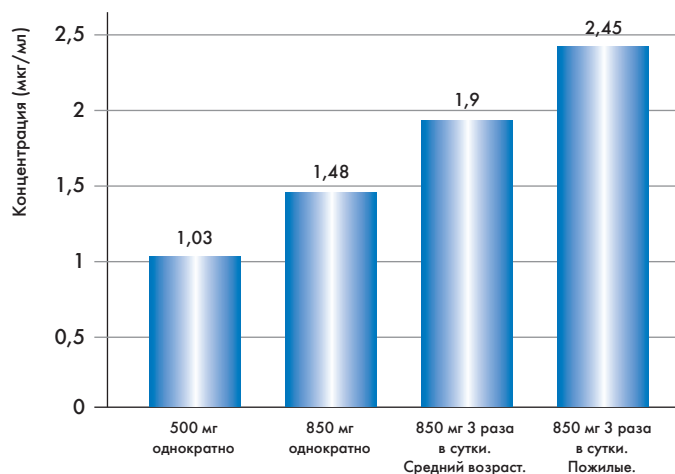


Рис. 1. Концентрации метформина в крови на фоне различных режимов дозирования (пожилые – старше 65 лет)

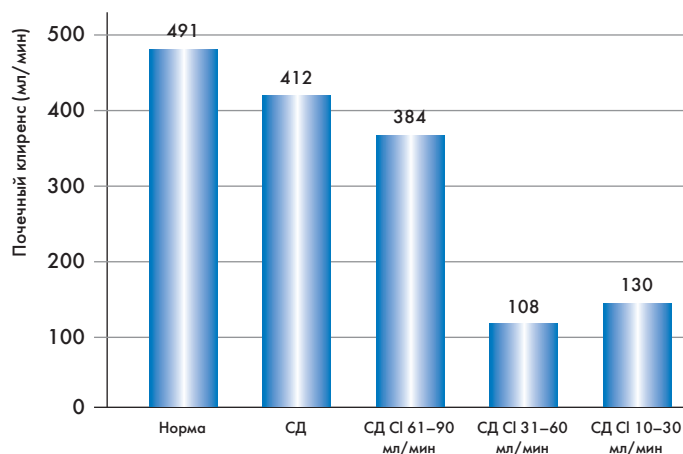


Рис. 2. Почечный клиренс метформина у разных категорий пациентов: СД – сахарный диабет 2 типа; CI – клиренс креатинина

показывает, что частота лактоацидоза при его использовании составляет 8,4 случая на 100 тыс. человеко-лет, а в контроле (плацебо или другие сахаропонижающие средства) – 9 на 100 тыс. [12]. Таким образом, при правильной тактике титрования метформин не повышает риск лактоацидоза. Риск этого осложнения при лечении метформином в 20 раз ниже, чем при лечении фенформинном, а смертность от него не выше таковой при гипогликемической коме, возникающей при неправильном применении препаратов сульфонилмочевины [13].

Существенной причиной для титрования дозировки метформина является также недостаточно хорошая переносимость полной суточной дозировки, данной одномоментно сразу при старте фармакотерапии. В качестве основных нежелательных эффектов метформина выступают желудочно-кишечные нарушения: диарея, вздутие живота, тошнота (табл. 1) [14]. Механизмы уменьшения всасывания углеводов в кишечнике под влиянием метформина еще не до конца

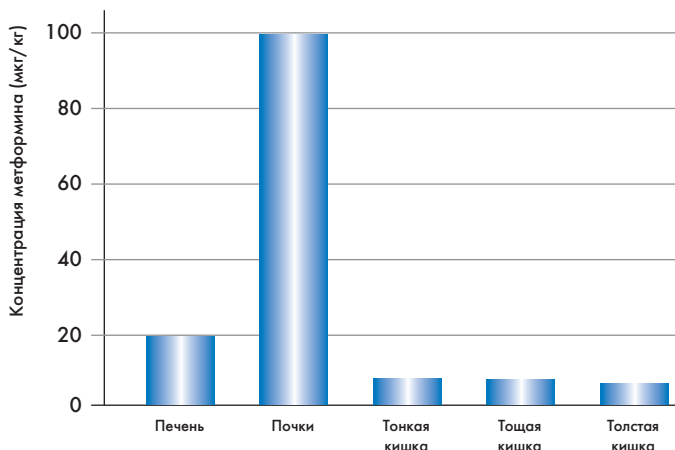


Рис. 3. Распределение метформина в тканях различных органов

выяснены. Известно, что распределение препарата в кишечнике меньше, чем в печени или почках, тем не менее концентрации вполне достаточны для эффективного вмешательства в процессы абсорбции и транспортировки углеводов (рис. 3) [15]. При использовании малых доз метформина в эксперименте транспорт глюкозы через слизистую тонкого кишечника изменялся незначительно – на 6,5%, при повышении концентрации бигуанида (соответствует приему 850 мг) уменьшение всасывания глюкозы происходило на 53,8% ($p < 0,001$) [16]. Экстраполируя экспериментальные данные по концентрации метформина на фармакотерапевтические, принятые у человека, можно сделать вывод о том, что при использовании препарата в дозе 250–500 мг всасывание глюкозы страдает незначительно, а при назначении его в дозировке 2 г – уменьшается наполовину. При этом толерантности к антиабсорбционному эффекту метформина не прослеживается, т.е. он постоянен как во временном, так и количественном отношении [17].

Всасывание углеводов зависит от наличия дисахаридаз в щеточной кайме ворсинок тонкой кишки. Имеется детерминированная предельная срочная (одномоментная) энзиматическая активность, которая не может полноценно обработать весь объем остающихся в полости кишечника углеводов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при сахарном диабете дисахаридазы итак менее активны [18], что может усугубляться единовременным применением метформина в большой дозировке. Относительный дефицит активности хотя бы одного энзима или более приводит к осмотической задержке воды неабсорбированными дисахаридами в просвете кишки. При синдроме нарушенного всасывания повышение осмолярности является следствием нарушения пищеварительно-транспортного конвейера и накопления в кишечном содержимом гидролизованных нутриентов. Поскольку слизистая оболочка тонкой кишки свободно проницаема для воды и электролитов, устанавливается осмотическое равновесие между содержимым тонкой кишки и плазмой, что и ведет к диарей-

ному синдрому. Осмотическая диарея характеризуется жидким стулом, полифекалией, высокой осмолярностью химуса и фекалий, возрастанием фекальной концентрации короткоцепочечных жирных кислот и молочной кислоты, незначительными фекальными потерями электролитов, низким значением pH кала. Еще одним механизмом диареи в патогенезе ятрогенного воздействия высокодозной одномоментной терапии метформином можно считать возникающую гиперсекрецию со стороны слизистой оболочки кишечника. При начале терапии метформином с больших дозировок и высоком остаточном объеме углеводного содержимого в кишечнике неминуемо возникает бактериальное обсеменение тонкой кишки и связанные с жизнедеятельностью микроорганизмов биохимические процессы избыточного брожения и гниения в кишечнике.

Постепенное титрование дозировки метформина существенно снижает частоту диареи, вздутия живота и других неприятных ощущений, что повышает приверженность больных проводимой фармакотерапией. Казалось бы парадоксально – выше упоминалось, что эффект препарата по уменьшению всасывания углеводов остается относительно постоянным, неугасающим. Следовательно, углеводная масса остается той же, и нарушения ферментации и следующие за ними нежелательные эффекты – такими же в количественном и качественном выражении. За счет чего же достигается лучший комплаенс при титровании метформина?

По нашему мнению, есть две составляющие. Во-первых, больной в процессе лечения в случае появления дискомфорта начинает более тщательно следить за диетой. Говоря образно, метформин к тому же еще является дисциплинирующим фармакологическим фактором комплаентности диеты и его своеобразным индикатором. Во-вторых, активность ферментов подвержена определенным законам: если компенсаторно не могут значимо – по механизму отрицательной обратной связи – возрасти энзиматические возможности дисахаридаз, снижаемые метформином, увеличивается амилолитическая составляющая (количество, активность) панкреатического сока. Давно известно, что при СД 2 экзокринная функция поджелудочной железы практически не страдает [19]. При отсутствии у таких пациентов генетически детерминированных нарушений образования амилазы ее активность возрастает в десятки раз, что приводит к нормализации процесса внутрикишечного превращения углеводов без последующего их всасывания, поскольку функция дисахаридаз, как уже неоднократно отмечалось выше, снижена [20].

Таким образом, нивелировка возможного отрицательного эффекта метформина на функции органов пищеварения, кислотно-основное состояние лежит в плоскости постепенного увеличения его дозировки и полностью находится под контролем врача и пациента. Врачебная составляющая контроля зависит не только от понимания специалистом важности инициации и последующей консолидации фармакотерапии, но и от тех воз-

возможностей, которые предоставляет фармацевтическая промышленность для ее обеспечения. С этой точки зрения несомненно преимущество тех лекарственных форм метформина, которые могут применяться как в начальных невысоких дозировках, так и в дальнейшем – при наращивании дозы. К тому же имеется абсолютно четко прослеживаемая приверженность больных выбранной «марке» (торговому наименованию препарата, упаковке, даже виду таблеток). Больные в массе своей далеко не всегда ориентируются в том аспекте самолечения, который предусматривает прием даже одного и того же средства, но выпускаемого в разных дозировках. Нами это ранее было показано на примере антибиотиков, когда на основании опроса больных мы пришли к заключению, что более чем в половине случаев, когда больная сталкивается с тем что ему надо принимать одновременно 2–3 таблетки или для обеспечения разовой дозы, имеются нарушения в приеме [21]. Поэтому лучше всего использовать препараты, выпускаемые в лекарственных формах со среднетерапевтическими дозировками, при условии, что таблетки, как в случае с метформином, в целях титрования легко можно делить на части. В дальнейшем постепенное наращивание дозы пройдет для больного менее сложно. С этой точки зрения перспективы комплаенса лучше при использовании таблеток метформина по 1000 мг, которые можно было бы как разделить на 2 равные части для инициации лечения, так и использовать для дальнейшего постепенного повышения дозировки до оптимальной суточной.

Титрование Метформина (Консенсус Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета, ADA/EASD, 2006 г.) [22].

1. Начальная доза составляет 500 мг 1 или 2 раза в день во время еды (завтрак или ужин).

2. Через 5–7 дней, при отсутствии побочных явлений со стороны органов пищеварения, доза увеличивается до 850–1000 мг перед завтраком и ужином.

3. В случае появления побочных эффектов, дозу препарата следует уменьшить до первоначальной и попытаться увеличить ее позже.

4. Максимально эффективная доза препарата обычно составляет 850 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы препарата до 3,0 г в сутки лишь немного улучшает показатели гликемии. Основным ограничением к увеличению дозы препарата обычно является развитие побочных эффектов со стороны органов пищеварения.

Сиофор® 1000 (Берлин-Хеми /Менарини) – новая форма метформина, хорошо зарекомендовавшего себя в России на протяжении 10 лет. Таблетка Сиофор® 1000, в отличие от препаратов метформина других производителей, единственная легко делящаяся на части благодаря широко нанесенной на нее риске. Простое деление таблетки Сиофора® 1000 позволяет с легкостью подобрать дозу препарата и обеспечить максимальную индивидуализацию лечения.

Литература

- Campbell A. Glycaemic control in type 2 diabetes // Clin Evid. – 2005;14:474-490.
- Lord J.M., White S.I., Bailey C.J. et al. Effect of metformin on insulin receptor binding and glycaemic control in type II diabetes // Br.Med.J. – 1983;286(6368):830-831.
- Musi N., Goodyear L.J. Insulin resistance and improvements in signal transduction // Endocrine. – 2006;29(1):73-80.
- Musi N. AMP-activated protein kinase and type 2 diabetes // Curr Med Chem. – 2006;13(5):583-589.
- Guigas B., Bertrand L., Taleux N. et al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside and metformin inhibit hepatic glucose phosphorylation by an AMP-activated protein kinase-independent effect on glucokinase translocation // Diabetes. – 2006;55(4):865-74.
- Schumm-Draeger P.M. Current treatment with oral antidiabetic agents // MMW Fortschr Med. – 2006;148(9):33-35.
- Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N.Engl. J. Med. – 1996;334:574-579.
- Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P.S. et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy // Diabetes. – 2002;52:667-674.
- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:713-18.
- Signore A., Fiore V., Chianelli M. et al. The effect of metformin on liver blood flow in vivo in normal subjects and patients with non insulin dependent diabetes // Diabetes Res Clin Pract. – 1996;33(2):83-7.
- Khan J.K., Pallaki M., Tolbert S.R., Hornick TR. Lactic acidemia associated with met-formin // Ann Pharmacother. – 2003;37(1):66-9.
- 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: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163(21):2594-602.
- Chan N.N., Brain H.P., Feher M.D. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? Diabet Med 1999;16(4):273-81.
- http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3204.html#1003204-cp-1
- De-Sheng Wang D-S., Jonker J.W, Kato Y. et al. Involvement of organic cation trans-porter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin // Pharmacol. Exp. Ther. – 2002;302(2):510-5
- Ikeda T., Iwata K., Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine // Biochem Pharmacol. – 2000;59(7):887-90.
- Cheng A., George Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus // CMAJ – 2005;172(2):213-26
- McAnuff-Harding M.A., Omoruyi F.O., Asemota H.N. Intestinal disaccharidases and some renal enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats // Life Sci. – 2006;78(22):2595-600.
- Bretzke G. Diabetes mellitus and exocrine pancreas function // Z Gesamte Inn Med. – 1984;39(16):388-90.
- Guarna M.M., Borowsky R.L. Genetically controlled food preference: biochemical mechanisms // Proc Natl Acad Sci USA. – 1993;90(11):5257-61.
- Karpov O., Zaytsev A. Utilization of antimicrobials in CAP // Abstr. 5-th Annual In-tern. Meeting ISPOR, 2000, Arlington, USA. In: Value in Health. – 2000;3(2):124-125. 22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006; 29 (8): 1963–1972.