

Эффективность и место сиюфора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа

М.И. Балаболкин, В.М. Креминская

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН
поликлиника № 221, Москва

Сахарный диабет (СД) 2 типа гетерогенен и на его долю приходится 85-90% всех больных, страдающих этим заболеванием. Если в настоящее время (по данным ВОЗ) в мире насчитывается более 150 млн больных диабетом, то к 2010 г. их количество, по данным экспертов ВОЗ (ноябрь 1999 г.),

предположением о менее строгих критериях компенсации СД 2 типа, что не соответствует действительности. Европейское бюро Международной Федерации диабетологов и Европейское бюро ВОЗ в 1998 г. предложили новые критерии компенсации обмена веществ у больных СД 2 типа (табл.1).

Таблица 1

Критерии компенсации СД 2 типа

Показатель	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
НbA1c, %	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Глюкоза плазмы венозной крови натощак / перед едой			
• ммоль/л	≤ 6,1	> 6,1	≥ 7,0
• мг/дл	≤ 110	> 110	≥ 126
Глюкоза капиллярной крови (самоконтроль) натощак / перед едой			
• ммоль/л	≤ 5,5	> 5,5	≥ 6,1
• мг/дл	≤ 100	> 100	≥ 110
После еды (пик)			
• ммоль/л	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0
• мг/дл	< 135	≥ 135	> 160

увеличится до 230 млн человек. Основная проблема СД заключается в высокой частоте поражений сосудистой системы, что приводит к инфаркту миокарда, инсульту, гангрене нижних конечностей, слепоте и хронической почечной недостаточности. Именно последние являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности, наблюдаемых при диабете.

Одной из основных причин перечисленных сосудистых осложнений является недостаточная компенсация углеводного обмена, при которой в течение длительного времени остается повышенное содержание глюкозы в крови. Поэтому профилактика сосудистых осложнений диабета направлена в первую очередь на нормализацию содержания глюкозы в крови.

Важно отметить, что многие врачи СД 2 типа воспринимают как заболевание с легким течением или легкой формой диабета. Часто это связано с

При СД 2 типа нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена. В этой связи при рассмотрении компенсации метаболических процессов следует учитывать и показатели состояния липидного обмена, которые относятся к значительным факторам риска развития сосудистых осложнений диабета. Европейская группа экспертов по изучению сахарного диабета (1998) рекомендует следующие критерии оценки степени нарушения липидного обмена у больных СД 2 типа (табл. 2).

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Строгой компенсацией диабета, т.е. поддержанием нормальной (или близко к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение

Таблица 2

Критерии состояния липидного обмена у больных СД 2 типа

Показатели	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
Общий холестерин			
• ммоль/л	< 4,8	4,8 – 6,0	> 6,0
• мг/дл	< 185	185 – 230	> 230
Холестерин ЛНП			
• ммоль/л	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
• мг/дл	> 115	115 – 155	> 155
Холестерин ЛВП			
• ммоль/л	> 1,2	1,0 – 1,2	< 1,0
• мг/дл	> 46	39 – 46	< 39
Триглицериды			
• ммоль/л	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
• мг/дл	< 150	150 – 200	> 200

длительного времени, удастся задержать или отсрочить время появления поздних осложнений диабета.

Для лечения СД, помимо диетотерапии, постоянного проведения комплекса физических упражнений, обучения больного принципам самоконтроля диабета, большое внимание отводится медикаментозной терапии, которая представлена несколькими группами таблетированных лекарственных препаратов. В настоящей статье мы остановимся на использовании бигуанидов, а более конкретно на применении Сиофора® (метформина) для лечения СД 2 типа.

История применения лекарств этой группы охватывает несколько столетий. Еще в средние века в южной и восточной Европе для лечения диабета применялась французская лилия, или *Galega officinalis*, которая, как оказалось, содержит гуанидин, который и был ответственен за уменьшение клинических проявлений диабета, включая, естественно, и снижение или прекращение выделения сахара с мочой. В 1918-1920 гг. были разработаны препараты, названные бигуанидами (синталин А и В), один из которых использовался короткое время в клинической практике, но был вскоре запрещен из-за токсического влияния на печень. Только в 1956-1957 гг. были предложены современные препараты - бигуаниды: фенформин (фенэтилбигуанид); метформин, или Сиофор® (N,N-диметилбигуанид); буформин, или глибутид; адебит, силубин (L-бутилбигуанид), которые обладают выраженным сахароснижающим действием.

Различие химического строения названных препаратов мало отражается на их фармакодинамическом эффекте, обуславливая лишь незначительное отличие в проявлении гипогликемизирующей активности каждого из них. Однако Сиофор® (метформин) не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде, тогда как фенформин только на 50% экскретируется в неизменном виде, а остальная часть метаболизируется в печени.

Детальные исследования фармакокинетики метформина были проведены Р.А. Pentikainen и соавт. [10]. Используя ¹⁴C-метформин у 5 здоровых добровольцев, эти авторы показали, что после внутривенного введения метформин не связывается с белками плазмы и полностью экскретируется с мочой в неизменном виде. Почечный клиренс составляет 454 ± 47 мл/мин. Полупериод выведения препарата из плазмы крови составляет $1,7 \pm 0,1$ ч. Период полувыведения метформина с мочой составляет $8,9 \pm 0,7$ ч. Через 48 ч после внутривенного введения метформин в моче не обнаруживался. Биодоступность метформина при приеме через рот составляет 50-60%. Скорость его абсорбции из кишечника оказалась медленнее ($2,63 \pm 0,18$ ч), чем скорость его элиминации ($8,41 \pm 0,58$ ч). Количество экскретируемого метформина с мочой составляло $51,6 \pm 5,2$ % от принятой дозы. Полупериод жизни метформина в слюне после внутривенного введения составляет $2,9 \pm 0,03$ ч, а после приема через рот - $9,2 \pm 1,3$ ч.

Таким образом, при нормальной функции почек метформин не аккумулируется и быстро выделяется из организма при приеме его 2-3 раза в день, как это обычно используется при терапии СД.

Бигуаниды не изменяют секрецию инсулина и не оказывают биологического сахароснижающего эффекта при его отсутствии. В присутствии инсулина они увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, повышают утилизацию глюкозы кишечником, что проявляется снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника; снижают также повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и СД 2 типа.

Печень является основным органом, в котором происходят образование глюкозы и клиренс лактата. Натощак пируват и лактат утилизируются в процессе глюконеогенеза путем повышения активности митохондриальной пируваткарбоксилазы. Основным путем удаления лактата после приема пищи является окисление

пирувата в ацетил-СоА. Эта реакция контролируется активностью митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса.

Проведенное нами (М.И. Балаболкин, Л.В. Недосугова, 1988) исследование по влиянию бигуанидов показали, что они оказывают положительное влияние на углеводный обмен, воздействуя на пострецепторные сигнальные пути передачи биологического действия инсулина. Положительное влияние бигуанидов на углеводный обмен, а также на жировой обмен у больных СД 2 типа не сопровождалось стимуляцией секреции инсулина, что подтверждено определением содержания ИРИ и С-пептида в сыворотке крови.

Положительное влияние бигуанидов на углеводный обмен сопровождается изменениями обмена липидов: уменьшение абсорбции жира из желудочно-кишечного тракта и циркулирующих липидов в плазме крови. Бигуаниды снижают отложение жира в печени, способствуя накоплению гликогена и препятствуя его распаду и выходу в кровь. Экспериментально доказано, что метформин угнетает поглощение изотопа холестерина в аорте кроликов, что одновременно сопровождается снижением биосинтеза липидов в печени и аорте (G. Marque, 1978). Сиофор® (метформин) не только угнетает развитие атеросклероза, но и способствует регрессу атеросклероза аорты (G. Marque, 1983). Если под влиянием фенформина практически не изменялось содержание липидов в плазме крови и отсутствовали атеросклеротические изменения аорты, то под влиянием метформина не отмечено изменения концентрации липидов в плазме крови, но четко проявилось протективное влияние метформина на сосудистую стенку артерий и развитие атеросклероза (Sterne и Junien, 1981).

Бигуаниды оказывают, по данным лишь некоторых авторов, незначительное аноректическое действие. Длительное их применение положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество ГЛЮТ-4, что проявляется улучшением транспорта глюкозы через мембрану клетки. Именно этим эффектом объясняется потенцирующее их влияние на действие инсулина. Местом действия бигуанидов, вероятно, является также митохондриальная мембрана. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т.е. веществ, являющихся предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза. Ввиду того, что при действии бигуанидов количество увеличивающегося лактата превышает образование пирувата, это может являться основой для развития молочнокислого ацидоза (лактатацидоз).

Фенформин угнетает поглощение и окисление лактата в печени, а также усиливает внепеченочное образование лактата. Эти действия фенформина

объясняют его способностью связываться с митохондриальной мембраной, приводя к ухудшению транспорта редуцирующих веществ, таких как NADH. Это приводит к угнетению двух основных путей распределения лактата, к снижению его окисления и использования в глюконеогенезе.

В противоположность фенформину метформин экскретируется почками в неизменном виде, не подвергается биотрансформации и не инактивируется в печеночной ткани. Хотя метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью, но большинство исследователей считают, что этот эффект не является следствием взаимодействия и нарушения метформином функции митохондриальной мембраны и не сочетается с угнетением окислительной функции митохондрий.

Именно поэтому судьба этих трех препаратов оказалась неодинаковой. Фенформин оказывает наиболее выраженное сахароснижающее действие и поэтому его более широко по сравнению с другими бигуанидами применяли для лечения СД 2 типа. К 1974-1975 гг. было опубликовано достаточное количество наблюдений о развитии лактатацидоза у более чем 350 больных, получавших лечение бигуанидами. На основании данных, свидетельствующих о высоком сочетании лактатацидоза с приемом фенформина, FDA (комиссия по контролю лекарств и пищевых продуктов, США) с 1976 г. запретила использование бигуанидов в клинической практике. Аналогичное решение было принято и в Канаде.

При тщательном анализе опубликованных данных оказалось, что наиболее часто лактат-ацидоз встречался при применении фенформина, поэтому с 1978 г. фенформин не используется для лечения СД практически во всех странах мира, включая и Россию. По этой же причине и в связи с низкой сахароснижающей активностью практически во всех странах мира не применяется буформин (адебит, силубин, глибутид).

Сахароснижающее действие Сиофора® (метформина) обусловлено несколькими механизмами: а) уменьшением скорости образования глюкозы печенью за счет снижения глюконеогенеза путем ингибирования окисления липидов; б) повышением утилизации глюкозы на периферии через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы, фосфотирозинфосфатазы, и активности глюкозных транспортеров - ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-3 и ГЛЮТ-4; в) повышением утилизации глюкозы слизистой оболочкой кишечника; г) повышением транспорта глюкозы в эндотелии, гладких мышцах сосудов и в мышце сердца. Кроме того, Сиофор® оказывает нормализующее влияние на содержание липидов в сыворотке крови (холестерина, триглицеридов, холестерина ЛНП и ЛОНП, а также, возможно, повышает уровень холестерина

ЛВП), уменьшает инсулинорезистентность, что проявляется снижением уровня инсулина в крови. Терапия Сиофором® сопровождается умеренным снижением массы тела за счет уменьшения количества жировой ткани. Отмечено положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы: повышение фибринолиза, снижение уровня ингибитора-1-активатора плазминогена, пролиферации гладких мышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорости атерогенеза у животных.

В России, как и во всех странах мира, из группы бигуанидов применяется только метформин наиболее распространенная торговая марка - Сиофор® (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ). Период полураспада Сиофора® составляет 1,5-3 ч. Препарат выпускается в таблетках по 0,5 и 0,85 г (500 и 850 мг). Терапевтические дозы 1-2 г в сутки (максимум до 2,55 - 3 г в день). Сиофор®, как и другие препараты метформина, следует принимать перед окончанием приема пищи или сразу после еды.

В последние годы получены новые данные о механизме действия метформина. Считалось, что метформин уменьшает скорость абсорбции глюкозы из кишечника. Однако, как показали новые исследования, метформин повышает утилизацию глюкозы в кишечнике. У экспериментальных животных при гипергликемических гиперинсулинемических состояниях метформин увеличивал утилизацию глюкозы в кишечнике на 60%, тогда как в поясничной области всего на 40% [1]. Одновременно метформин усиливал образование лактата в кишечнике посредством повышения анаэробного обмена глюкозы. Интересно, что концентрация метформина в стенке кишечника почти в 100 раз превышает его уровень в плазме крови, а в слюнных железах, почках и печени - в 2 раза, тогда как в скелетных и мышцах сердца содержание метформина соответствовало или было несколько выше его концентраций в плазме крови. Поступающий при этом в повышенном количестве в печень лактат используется как глюконеогенный субстрат для образования глюкозы, что препятствует возможному развитию гипогликемии. Метформин также улучшает метаболизм инсулина в печени без количественного его поглощения и не влияет на скорость печеночного кровотока [13].

В одной из первых работ, посвященных изучению механизма действия метформина, установлено [4], что инсулинорезистентность скелетных мышц (*in vitro* исследования биоптатов мышц) у больных ожирением или диабетом связана с уменьшением количества глюкозных транспортеров, а повышение утилизации глюкозы, наблюдаемое под воздействием метформина, связано с увеличением количества глюкозных транспортеров в клетках-мишенях. Клеточные механизмы действия метформина на повы-

шение утилизации глюкозы опосредуются через его влияние на транслокацию глюкозных транспортеров из внутриклеточного пула на плазматическую мембрану клетки, что и сопровождается стимуляцией поглощения глюкозы мышцами при отсутствии влияния на транспорт аминокислот [6]. При СД 2 типа выявляется снижение количества как глюкозных транспортеров II типа (ГЛЮТ-2) в β -клетках, что влияет на процессы секреции инсулина [8], так и глюкозных транспортеров IV типа (ГЛЮТ-4) в мышцах и жировой ткани. Метформин, улучшая течение диабета у экспериментальных животных, не нормализует при этом сниженное количество ГЛЮТ-4 в скелетных мышцах (Fisher и соавт., 1995). Однако в жировой ткани под влиянием метформина восстанавливается количество ГЛЮТ-4, что сопровождается усилением утилизации глюкозы [7]. Кроме того, метформин способствует синтезу транспортера глюкозы I типа (ГЛЮТ-1).

Таким образом, сахароснижающее действие метформина обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, это снижение уровня глюкозы в крови, оттекающей от печени, что свидетельствует об уменьшении как скорости, так и общего количества глюкозы, продуцируемой печенью. Это является следствием ингибирования глюконеогенеза посредством угнетения окисления липидов. Во-вторых, под влиянием метформина повышается утилизация глюкозы на периферии вследствие активирования пострецепторных механизмов действия инсулина и, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозин фосфатазы. Повышается утилизация глюкозы слизистой оболочкой кишечника. Количество глюкозных транспортеров (Глут-1, Глут-3 и Глут-4) увеличивается под воздействием метформина в плазматической мембране как адипоцитов, так и моноцитов. Повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца. Именно этим влиянием объясняется снижение инсулинорезистентности у больных СД 2 типа под влиянием метформина. На фоне уменьшения инсулинорезистентности снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови. У больных, находящихся на лечении Сиофором® (метформином), наблюдается снижение массы тела, в противоположность тому, что может иметь место при терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулина. Снижение массы тела происходит преимущественно за счет уменьшения жировой ткани. Сиофор® (метформин) способствует уменьшению концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП и, возможно, повышает уровень холестерина ЛПВП, что оказывает положительное влияние на течение макроангиопатий.

Известно, что СД сопровождается кардиомиопатией, которая характеризуется изменениями систолической и диастолической функций миокарда; последние являются наиболее ранними и выраженными. Эти изменения не зависят от состояния и функции сосудов сердца.

В исследованиях на животных показано, что нарушение возбудительной и сократительной функции сердца сопровождается изменениями в Ca^{2+} -чувствительных миофиламентах и ухудшением функции Ca^{2+} -регулирующих белков (сарколеммальная и саркоплазматическая ретикулярная Ca^{2+} -АТФаза, натрий/кальциевый белковый «обменник»).

Довольно часто отмечаемое при СД повышение АД при терапии Сиофором® (метформин) достоверно снижается [15] и является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений.

Несколько ранее этот эффект метформина был четко продемонстрирован на модели крыс с гиперинсулинемией и гипертензией [16,17]. Метформин улучшает все показатели функции сердца при исследованиях, выполненных на изолированном сердце стрептозотин-диабетических крыс. При изучении механизма такого влияния на сердечную мышцу показано [11], что метформин оказывает протективное влияние высокой гипергликемии на изменения функции сердечных миоцитов взрослых крыс. В отсутствие метформина или при наличии в инкубационной среде глибурида (препарат сульфонилмочевины) развиваются такие нарушения функции и изменения в миоцитах, которые постоянно встречаются у животных при диабете. Отмечается нарушение релаксации миоцитов и развиваются как следствие нарушения активности тирозинкиназы содержания внутриклеточного кальция. В других исследованиях показано, что метформин модулирует активность тирозинкиназы посредством влияния на образование инозитол-1,4,5-трифосфата [3, 12].

Разработанная указанными авторами модель «диабетического сердца» позволяет изучать только изменения, возникающие при гипергликемии, полностью исключая при этом возможное воздействие других факторов (гиперлипидемия, гипер- или гипоинсулинемия, гипотиреоз и др.), влияющих на угнетение функции миокарда при проведении исследований *in vivo*.

Таким образом, модифицируя внутриклеточный гомеостаз кальция, метформин оказывает протективное влияние на миоциты желудочков сердца. У глибурида такой эффект отсутствует.

В последние годы установлено, что под влиянием метформина повышается фибринолиз, который снижен у больных СД 2 типа и который является дополнительным фактором тромбообразования и сосудистых осложнений. Важная роль при этом отводится плазмину, неактивным предшественником которого является плазминоген.

Под влиянием активатора плазминогена тканевого и урокиназного типа плазминоген конвертируется в плазмин, растворяя фиксированный фибрин. Активаторы плазминогена находятся под влиянием специфических ингибиторов, главным из которых является ингибитор активатора плазминогена -1, уровень которого значительно повышен при СД 2 типа. Гиперинсулинемия и высокий уровень триглицеридов стимулируют синтез ингибитора активатора плазминогена-1 в различных тканях (гепатоциты, адипоциты, эндотелиоциты).

Основным механизмом действия метформина на повышение фибринолиза является снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1, что имеет место у больных СД 2 типа вне зависимости от его дозы. Помимо снижения активности ингибитора активатора плазминогена-1, метформин уменьшает также и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорость атерогенеза у животных.

На избыточное образование лактата и возможность развития лактатацидоза влияют бигуаниды (силубин, адебит, глибутид), который обладает и самой низкой сахароснижающей активностью из всех бигуанидов. По механизму действия метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами. Он накапливается преимущественно в тонкой кишке и слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. Более того, метформин усиливает утилизацию глюкозы в слизистой оболочке тонкой кишки, результатом чего является повышение образования лактата; последний, попадая в печень, используется для образования глюкозы в процессе глюконеогенеза.

При применении метформина для лечения больных СД лактатацидоз встречается редко.

По данным FDA в США с мая 1995 г. по 30 июня 1996 г. было зарегистрировано 5 случаев лактатацидоза на 100 000 больных, получавших этот препарат [9]. У 64% больных с лактатацидозом, сочетающимся с приемом метформина, отмечались заболевания сердца, которые имели место до приема метформина. Популяционные исследования в Швеции, проведенные с 1987 по 1991 г., показали, что частота лактатацидоза составляет 2,4 случая на 100 человек в год. В работе [2] показано, что частота подтвержденного лактатацидоза в США составляет 9,7 случаев на 100 000 человек в год у больных СД 2 типа. Его частота увеличивается до 16,9 случаев на 100 000 человек в год при наличии некетацидотического или неуремического ацидоза без определения содержания лактата в крови.

Незначительный риск развития лактатацидоза при лечении метформинем позволил вернуться в 1995 г. (по решению Food and Drug Administration, США), спустя 20 лет после запрещения использования бигуанидов для лечения сахарного диабета, к клиническому применению не всех препаратов из этой группы, а только метформина [14]. Метформин (Сиофор®) можно сочетать с приемом препаратов сульфонилмочевины, что позволяет лучше компенсировать углеводный обмен. Метформин не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня, вот почему при лечении больных СД этим препаратом отсутствуют гипогликемические состояния.

Показания и противопоказания к лечению бигуанидами. Лечение Сиофором® дает хороший результат у больных СД 2 типа с избыточной массой тела. Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в

сочетании с препаратами сульфонилмочевины, акарбозой и препаратами инсулина. Сиофор® показан также больным, у которых успешно продолжающееся до этого лечение препаратами сульфонилмочевины перестало давать терапевтический эффект, а также в случае инсулинорезистентности (в сочетании с инсулином).

• **Противопоказаниями** к применению бигуанидов являются: СД I типа, кетоацидоз, почечная недостаточность (с повышением уровня креатинина в плазме крови до 113 мкмоль/л и выше), нарушение функции печени, склонность к злоупотреблению алкоголем, сердечная недостаточность, коллапс, заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, поражения периферических сосудов (гангрена), а также преклонный возраст. Как и препараты сульфонилмочевины, бигуаниды подлежат отмене при беременности и лактации, инфекционных заболеваниях, предстоящих оперативных вмешательствах.

Побочные явления в результате лечения бигуанидами развиваются значительно реже, чем при других видах терапии диабета. Наблюдающиеся иногда слабо выраженные диспептические явления, неприятные ощущения в эпигастральной области, металлический вкус во рту и др. проходят при снижении разовых доз препаратов; в некоторых случаях рекомендуется принимать их после еды, запивая достаточным количеством воды.

Следует помнить о возможности развития в связи с приемом фенформина тяжелого лактатацидоза, требующего немедленного и интенсивного лечения. Чаще всего лактатацидоз развивается на фоне приема больших доз бигуанидов, применяющихся не столько для лечения диабета, сколько для подавления аппетита и снижения массы тела, особенно когда такое лечение сочетается с неоправданно низким употреблением углеводов. Риск развития лактатацидоза уве-

личивается у больных с почечной или печеночной недостаточностью, а также при наличии условий для развития гипоксии (сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких), поэтому перечисленные сопутствующие заболевания являются абсолютным противопоказанием к применению бигуанидов.

Таким образом, Сиофор® (метформин) «переживает» в настоящее время второе рождение, которое связано с выявлением новых аспектов его действия, в частности, с улучшением транспорта глюкозы через клеточную мембрану, приводящим к повышению утилизации глюкозы периферическими тканями. Это приводит к снижению инсулинорезистентности, которая является одним из основных механизмов СД 2 типа. Лучшей компенсации СД при применении Сиофора® способствует снижение массы тела. Повышение фибринолиза восстанавливает нарушенную микроциркуляцию, которая обеспечивает нормальное снабжение периферических тканей как источниками энергии, так и кислородом, необходимым для использования этой энергии.

Представленные данные и наш собственный опыт свидетельствуют о целесообразности применения Сиофора® (метформина) в лечении СД 2 типа. К сожалению, по нашим данным, в России Сиофор® (метформин) применяется в лечении СД лишь у 1-3% больных, тогда как за рубежом их число составляет 10-20%. В качестве монотерапии он может быть рекомендован во всех случаях СД, протекающего с избыточной массой тела, когда компенсация диабета не может быть достигнута только с помощью диетотерапии. Хороший эффект можно получить при сочетании препаратов сульфонилмочевины (Манинил® 1,75 или 3,5) и Сиофора®.

Необходимо подчеркнуть, что решение о применении того или иного препарата и их комбинации для лечения СД 2 типа всегда остается за лечащим врачом.

Литература

1. Bailey C J, Mynett K J, Page T, Br J Pharmacol 1994, 112, 671-675.
2. Brown J B, Pedula K, Barzilay J et al., Diabetes Care, 1998, 21, 1659-1663.
3. Dominguez L J, Davidoff A J, Srinivas P R. et al., Endocrinology, 1996, 137, 113-121.
4. Galuska D, Zierath J, Thome A et al., Diabete Metab, 1991, 17, suppl 1, 159-163.
5. Hamann A, Benecke H, Greten H et al., Biochem Biophys Res Commun, 1993, 196, 382-387.
6. Hundal H S, Ramlal T, Reyes R et al., Endocrinology, 1992, 131, 1165-1173.
7. Kozka I J, Holman G D, Diabetes, 1993, 42, 1159-1165.
8. Milburn J L, Ohneda M, Johnson J H, Unger R H, Diabetes Metab Rev, 1993, 3, 231-236.
9. Misbin R I, Green L, Stadel B V. et al., N Engl J Med, 1998, 338, 265-266.
10. Pentikainen P J, Neuvonen P J, Penttila A., Eur J Clin Pharmacol, 1979, 16, 195-202.
11. Ran J, Dominguez L, Sowers J R, Davidoff A J, Diabetes, 1999, 48, 2059-2065.
12. Stith B J, Goalstone M L, Espinosa R, Endocrinology, 1996, 137, 2990-2999.
13. Signore A, Fiore V, Chianelli M, Procaccion E., Diab Res Cl Pract, 1996, 33, 83-87.
14. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, N Engl J Med, 1995, 333, 550-554.
15. Sundaresan P, Lykos D, Daher A et al., Diabetes Care, 1997, 20, 692-697.
16. Verma S., Bhanot S, McNeill J.H, JPET, 1994, 271, 1334-1337.
17. Verma S., McNeill J H., Am. J Physiol, 1994, 266, H714-H719.
18. Fiser Y., Thomas J., Rosen. et al., Endocrinology, 1995, 136, 412 - 420.
19. Marguie G., Atherosclerosis, 1978, 30, 165 - 170.
20. Marguie G., Atherosclerosis, 1983, 47, 7 - 14.
21. Sterne Y., Junien J.L., R.Soc. Med. Int. Congr. Sym. Ser, 1981, 48, 3 - 16