

Особенности действия метформина длительного высвобождения

Ялочкина Т.О.

Сахарный диабет характеризуется хронической гипергликемией, способной приводить к микро- и макрососудистым осложнениям, результатом которых являются повышенная заболеваемость и смертность указанной группы пациентов. Сердечно-сосудистые осложнения служат основной причиной смертности больных сахарным диабетом. Метформин, обладающий кардиопротективными свойствами, рекомендован к использованию в дебюте сахарного диабета второго типа. Этот препарат широко используют в клинической практике благодаря его безопасности, как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, так как он не только уменьшает гликемию, но и способствует снижению массы тела.

Механизм действия метформина до настоящего времени остается окончательно не выясненным. Убедительно доказана способность этого препарата ингибировать процесс глюконеогенеза в печени посредством непрямого влияния на пируваткиназу. При этом отмечен синергизм воздействия на гепатоциты метформина и инсулина, что приводит к подавлению глюконеогенеза на 10–14% полнее, чем при одиночном воздействии инсулина. Также было высказано предположение о стимуляции метформином АМФ-активируемой протеинкиназы, выполняющей роль сенсора глюкозы и активирующейся при увеличении соотношения АМФ/АТФ внутри клетки. Этот фермент усиливает экспрессию ГЛЮТ-4 и поступление глюкозы в миоциты, таким образом уменьшая глюкозорезистентность.

В исследованиях, проведенных в начале 2000-х годов, было показано, что метформин способен ингибировать комплекс I дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов. Это приводит к подавлению глюконеогенеза, а также повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями. Таким образом, можно предположить, что ингибирование АМФ-активируемой протеинкиназы служит только вторичным эффектом указанного механизма действия.

Метформин также играет роль в секреции инкретинов, снижая циркулирующие уровни ГПП-1, но не оказывая влияния на ДПП-4, участвующую в инактивации ГПП-1.

Благодаря своей эффективности метформин остается препаратом первого выбора в лечении больных сахарным диабетом второго типа. Он снижает уровень HbA_{1c} на 1–1,5%, а его гипогликемическое действие зависит от дозы и продолжительности лечения. В крупном двойном слепом рандомизированном исследовании UKPDS было показано, что метформин на 32% снижает риск развития осложнений сахарного диабета, на 42% уменьшает смертность от осложнений сахарного диабета и на 29% — риск развития микрососудистых осложнений. При этом было отмечено низкое количество эпизодов гипогликемии по сравнению с таковыми у пациентов, получавших терапию препаратами сульфонилмочевины или инсулином. В исследовании применялся оригинальный препарат метформина Глюкофаж. В другом крупном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании

ADOPT 36% пациентов, принимавших метформин, достигли уровня HbA_{1c} менее 7%. При этом в ряде двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований было показано, что прием метформина в течение 24 недель приводит к снижению HbA_{1c} на 36% по сравнению с 10% в группе плацебо.

Со временем, контроль гликемии при монотерапии метформином снижается, и становится необходимым комбинированное лечение. При этом для достижения целевых значений гликемии показано применение различных препаратов, например, производных сульфонилмочевины в сочетании с метформином. Исследования показали, что препарат метформина с длительным высвобождением в комбинации с глимепиридом снижает уровень HbA_{1c} на 1%.

Также возможно сочетание метформина с агонистами ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. Преимуществами этой комбинации служат низкий риск развития гипогликемических состояний и отсутствие увеличения массы тела. При совместном использовании метформина и ингибитора ДПП-4 снижение HbA_{1c} происходит на 0,6–1%, а при изначально высоком уровне этого показателя — на 2%.

Особенностями лечения пациентов с сахарным диабетом второго типа служит наличие у них различных сопутствующих заболеваний, требующих приема значительного количества лекарственных препаратов ежедневно. В исследованиях, посвященных приверженности пациентов лечению сахароснижающими препаратами, было показано, что уровень HbA_{1c} напрямую зависит от частоты приема противодиабетических средств. Различия в HbA_{1c} между комплаентной и некомплаентной группами пациентов составило 1,4%. Для повышения эффективности проводимого лечения и улучшения приверженности пациентов лечению была разработана лекарственная форма метформина с пролонгированным высвобождением Глюкофаж Лонг. Она дает возможность принимать препарат один раз в день, таким образом, значительно увеличивает комплаентность пациентов по сравнению с обычными препаратами метформина. Кроме того, при приеме Глюкофажа Лонг на 50% ниже вероятность возникновения всех побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Эффективность и безопасность метформина с длительным высвобождением изучали в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Пациентов с недавно диагностированным сахарным диабетом 2 типа распределили на две группы — получавших обычный метформин или метформин с длительным высвобождением. Исследование продолжалось 24 недели. При этом было отмечено значимое снижение уровня HbA_{1c} в группе получавших метформин с длительным высвобождением (–1,06%) по сравнению со второй группой больных (–0,36%).

Препарат метформина с длительным высвобождением содержит в своей структуре двойную полимерную матрицу. После перорального приема этого лекарственного средства полимерная матрица впитывает жидкость, находящуюся

в желудке, и разбухает, становясь больше размером, чем пилорический сфинктер. Это способствует задержке препарата в желудке на более длительный период и позволяет активному веществу высвобождаться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, где его всасывание происходит наиболее полно. Активное вещество высвобождается дозированно, проникая путем диффузии через гелевую матрицу, практически нечувствительную к кислой или щелочной среде. Биологически неактивные компоненты могут затем удаляться через желудочно-кишечный тракт.

После всасывания метформин не связывается с белками плазмы крови. Пиковая концентрация активного вещества после приема метформина с замедленным высвобождением достигается примерно через 6–7 часов и составляет 0,6; 1,1; 1,4 и 1,8 мкг/мл для доз препарата 500, 1000, 1500 и 2000 мг соответственно.

Период полужизни препарата в крови здоровых субъектов составляет около 5 часов. У пациентов с сахарным

диабетом и минимальными поражениями почек этот период равен около 5,7 часа. Экскреция оригинального метформина с пролонгированным высвобождением Глюкофаж Лонг является прием один раз в сутки, что осуществляется почками в практически неизменном виде, так как метформин не подвергается изменениям в печени. После перорального приема около 90% препарата выводится из организма в течение 24 часов.

Таким образом, важным преимуществом являются необходимость лишь однократного приема препарата, что улучшает комплаентность пациентов. В исследованиях было также показано, что при использовании этого препарата значительно снижается частота побочных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, также увеличивает приверженность к лечению. Это улучшает контроль гликемии и способствует снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета.

Реферат по материалам статьи

Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. Expert Opin Pharmacother. 2012 Aug;13(12):1797-805.