

УДК 616.056.52+616.379-008.65

ЗУЕВ К.А.<sup>1</sup>, МАРЦИНИК Е.Н.<sup>2</sup>, КОГУТ Д.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО МЕТФОРМИНА

**Резюме.** В обзоре приведены результаты некоторых масштабных исследований терапии сахароснижающими препаратами, направленных на профилактику макро- и микроваскулярных осложнений сахарного диабета 2-го типа. Авторы отмечают контroversивность результатов этих исследований относительно эффективности современной сахароснижающей терапии в плане профилактики макроvasкулярных осложнений и снижения смертности у больных сахарным диабетом 2-го типа. С учетом ограниченной эффективности сахароснижающей терапии основным вопросом является ее сердечно-сосудистая безопасность, а также максимальное устранение побочных эффектов, а именно повышения риска гипогликемий и увеличения веса. С точки зрения эффективности и безопасности как в монотерапии, так и в комбинированном лечении метформин выгодно отличается от других сахароснижающих препаратов. Новый алгоритм сахароснижающей терапии, основанной на применении препаратов, которые не повышают риск гипогликемий и не увеличивают вес, имеет существенные преимущества в сравнении с традиционным подходом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, макроvasкулярные осложнения диабета, метформин, клинические исследования.

Эпидемический характер прироста количества больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа среди населения развивающихся и высокоразвитых индустриальных стран во всем мире уже в настоящее время приводит к появлению множества серьезных проблем в системе здравоохранения. По данным экспертов-эпидемиологов, к 2030 году ожидается, что количество больных СД (преимущественно за счет пациентов с СД 2-го типа) будет составлять 439 млн, то есть до 7,7 % от всего населения мира [1].

Особенностью пациентов с СД 2-го типа является высокая частота сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов миокарда, инсультов, событий, связанных с атеросклерозом артерий нижних конечностей и др.) [2]. Кроме того, для больных с СД 2-типа характерна высокая частота микроваскулярных осложнений (нефропатии, ретинопатии и нейропатии) [3]. Развитие макро- и микроваскулярных осложнений у данной категории больных приводит к существенному увеличению смертности и снижению качества жизни. Поэтому первоочередной задачей врача, ведущего больного с СД 2-го типа, является предотвращение осложнений диабета или замедление их прогрессирования, а самое главное — снижение смертности или продление жизни пациента.

Среди задач, которые приходится решать всем частным к ведению больных СД 2-го типа, прежде всего требуют решения вопросы подбора сахароснижающей терапии. Пожалуй, ни одна область современной фармакотерапии не развивается столь бурно в последнее время, как терапия, направленная на нормализацию уровня глюкозы в крови. Ежегодно в клиническую практику внедряются все новые и новые препараты, и практикующему врачу все труднее в столь быстро меняющейся ситуации сделать наилучший выбор для своего пациента.

Какие же проблемы приходится решать практикующему врачу при выборе сахароснижающего средства? Основных проблем две: эффективность и переносимость (или безопасность) сахароснижающей терапии.

Эффективность сахароснижающей терапии сегодня рассматривается в двух аспектах. Во-первых, это способность препарата достигать снижения показателей так называемой гликемической триады, а именно: снижать уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровень глюкозы плазмы натощак, а также через 2 часа после еды. Во-вторых, что, на наш взгляд,

© Зув К.А., Марциник Е.Н., Когут Д.Г., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

более важно, эффективность сахароснижающей терапии определяется ее возможностью снижать частоту возникновения макро- и микрососудистых осложнений, а также смертность пациентов с СД 2-го типа. В этом смысле с современной точки зрения только достижения целевых показателей гликемии, конечно, недостаточно. Необходимо, по-видимому, влияние еще и на другие факторы сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Большинством диабетологических сообществ мира (Американской диабетологической ассоциацией (ADA), Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD), Международной диабетической федерацией (IDF) и др.) в течение многих лет рекомендуется назначение метформина в качестве первой линии сахароснижающей терапии [4–6]. В чем же причина этого? С точки зрения эффективности метформин, по сути, не отличается от других современных сахароснижающих препаратов. Снижение уровня HbA1c от исходного на фоне назначения метформина составляет в среднем 1,5 %, что сопоставимо с эффективностью других сахароснижающих препаратов, например производных сульфонилмочевины (ПСМ) [7].

Терапия метформином, кроме влияния на уровень глюкозы в плазме крови, оказывает множество других, так называемых плейотропных эффектов на организм больного СД 2-го типа. Одним из важнейших отличий метформина от других сахароснижающих препаратов является его способность повышать чувствительность к инсулину периферических тканей [8]. Именно влияние на инсулинорезистентность является средством реализации других эффектов метформина: способности снижать уровень атерогенных липидов в плазме крови, повышать фибринолитическую активность плазмы крови, оказывать модифицирующее влияние на уровень артериального давления [9–11].

Такое многостороннее влияние на основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2-го типа может объяснить его доказанное противоатеросклеротическое действие у данной категории пациентов. Антигипергликемическое (то есть направленное на снижение только повышенного уровня глюкозы в плазме крови), а не гипогликемизирующее действие, а кроме того, способность компенсировать относительную инкретиновую недостаточность, характерную для больных СД 2-го типа, профилактическое действие в отношении риска развития злокачественных опухолей различной локализации выгодно выделяют метформин среди других сахароснижающих препаратов [12–14].

Однако, на наш взгляд, ключевым отличием метформина является его способность в монотерапии предотвращать макроваскулярные осложнения СД 2-го типа, не повышая при этом риск гипогликемий и не оказывая влияния на массу тела. Так, по данным канонического исследования UKPDS, которое до сих пор определяет философию ведения больного СД 2-го типа во всем мире, назначение метформина в качестве сахароснижающего препарата первой линии приводит

к улучшению гликемического контроля и достоверному снижению частоты инфаркта миокарда на 39 % ( $p = 0,01$ ), частоты всех связанных с диабетом конечных точек на 32 % ( $p = 0,0023$ ) и самое главное — к уменьшению смертности, связанной с диабетом, на 42 % ( $p = 0,017$ ), а также смертности от всех причин на 36 % ( $p = 0,011$ ) [15]. При этом в исследовании UKPDS было показано, что, несмотря на то, что достигнутые значения уровня гликемии на фоне терапии метформином были сходными с таковыми у пациентов, получавших инсулин, ПСМ, терапия метформином характеризовалась отсутствием повышения частоты гипогликемий и не оказывала отрицательного влияния на вес в отличие от ПСМ и инсулина [15].

Таким образом, впервые именно в UKPDS были определены наиболее важные тенденции для сахароснижающей терапии в будущем: эффективность (относительно жестких конечных точек) и безопасность (относительно набора веса и повышения частоты гипогликемий).

В настоящее время результаты исследования UKPDS время от времени подвергаются критике ввиду небольшого количества пациентов, включенных в группу метформина (всего 342 человека со средним индексом массы тела 31 кг/м<sup>2</sup>). Это действительно так. Тем не менее следует сказать, что общая популяция больных в исследовании была достаточно большой — всего 4209 пациентов. При этом 1138 из них получали стандартную терапию в виде диеты и физических нагрузок, 1573 — ПСМ, 1156 — инсулин и 342 — метформин. Конечно же, с современной точки зрения данная выборка является весьма небольшой, но тем не менее результат, полученный в UKPDS в группе метформина относительно снижения частоты сердечно-сосудистых конечных точек и смертности, пока ни с каким другим препаратом не удалось хотя бы повторить. В конце концов, необходимо помнить, что на момент написания протокола UKPDS еще не была определена вообще судьба группы бигуанидов, так как предыдущие исследования с фенформином и буформином выявили повышенную частоту смертности в связи с развитием лактат-ацидоза [16]. Так что на тот момент включение хоть какого-либо количества пациентов в группу метформина уже было довольно смелым шагом. В конце концов, в 1977 г. еще не было доказано, нужно ли вообще назначать сахароснижающие препараты или лучше вести больных на фоне диетотерапии и модификации режима физических нагрузок.

Также нередко приходится слышать, что метформин, основываясь на результатах исследования UKPDS, следует рекомендовать на старте сахароснижающей терапии только больным с избыточной массой тела или ожирением. Действительно, согласно плану рандомизации в исследовании UKPDS метформин назначался больным с массой тела, составляющей 120 % «идеальной», тогда как пациентам с нормальным весом рекомендовалось лечение ПСМ или инсулином. Имеет ли такие же преимущества терапия метформином у пациентов с нормальным весом, еще предстоит

определить, но уже сегодня широко известен факт, что около 90 % пациентов с СД 2-го типа имеют избыточный вес, а значит, метформин для них является доказанно лучшим выбором в качестве препарата первой линии [17].

Необходимо отметить, что сахароснижающая терапия у больных СД 2-го типа почти всегда является комбинированной, так как, по данным ряда исследований, монотерапия любым из сахароснижающих препаратов эффективна не более чем в течение первых шести лет [15, 18]. В то же время история исследований в области комбинированного лечения, направленного на нормализацию уровня глюкозы в крови, не является столь безоблачной.

В упомянутом ранее исследовании UKPDS, несмотря на выраженные преимущества лечения метформином у пациентов с СД 2-го типа и ожирением в качестве монотерапии, у больных, получавших комбинированную терапию метформином в дополнение к ПСМ, неожиданно было выявлено увеличение смертности, связанной с диабетом, на 96 % ( $p = 0,039$ ) и общей смертности — на 60 % ( $p = 0,041$ ). Правда, в последующем, после проведения статистического анализа с поправкой на возраст, пол, принадлежность к определенной этнической группе и другие факторы, было определено статистически незначимое снижение смертности, связанной с диабетом, на 5 % (95% ДИ –33–32,  $p = 0,78$ ), что совпадает с данными, полученными в более поздних исследованиях, о которых речь впереди [19].

Казалось бы, еще совсем недавно аксиома «нормализация уровня сахара в крови является решением всех проблем у больных диабетом» не подлежала сомнению. Казалось также, что снижение сахара крови как можно ниже с достижением показателя HbA1c, как можно более близкого к уровню здоровых людей (без диабета), приведет к решению проблемы возникновения макро- и микроваскулярных осложнений у больных СД 2-го типа. Сегодня же наше понимание возможностей сахароснижающей терапии в этом плане если не измени-

лось в диаметрально противоположную сторону, то во всяком случае претерпело существенные изменения. Год от года, наблюдая за появляющимися все новыми и новыми крупными исследованиями, посвященными комбинированной сахароснижающей терапии, мы уже, можно сказать, перестали удивляться скромности их результатов в отношении снижения смертности и частоты макроваскулярных событий у больных СД 2-го типа (табл. 1). После обнародования в 2008 г. результатов исследований ADVANCE, ACCORD и VADT стало ясно, что пределы возможностей сахароснижающей терапии, вероятно, уже обозначены [20–22].

Так, в исследовании ADVANCE удержание гликемического контроля на фоне комбинированной терапии на основе гликлазида МВ с достижением уровня HbA1c  $\leq 6,5$  % не привело к снижению смертности, уменьшению частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта и других макроваскулярных и микроваскулярных конечных точек, неоднозначны были результаты по снижению частоты диабетической нефропатии [20, 23]. Нередко результаты данного исследования отображаются не совсем корректно, когда речь идет о снижении не только микроваскулярных, но и макроваскулярных осложнений путем указания на позитивный результат первичной конечной точки, которая была комбинированной и являла собой сумму макро- и микроваскулярных событий. Приходится наблюдать искажение истинных результатов исследования ADVANCE, в котором не было отмечено достоверного позитивного влияния на частоту макроваскулярных событий и не было отмечено снижения смертности. Тем не менее истинное понимание результатов исследования ADVANCE, несмотря на некоторое разочарование в них, имеет неоспоримое значение для понимания возможностей комбинированной сахароснижающей терапии, применявшейся в группе интенсивного лечения в данном исследовании.

В исследовании ACCORD, несмотря на достоверный позитивный результат в отношении снижения

**Таблица 1. Некоторые исследования по комбинированной сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа**

Исследование	Препараты в группе интенсивного лечения	Количество пациентов, n	Продолжительность, лет	Смертность	Макроваскулярные исходы (инфаркт миокарда, инсульт и др.)
UKPDS 34	Метформин в комбинации с ПСМ	537	10,7	–	–
ACCORD	Розиглитазон, глимепирид и др.	10 251	3,5	↑	↓
ADVANCE	Гликлазид МВ и др.	11 140	5	–	–
VADT	Розиглитазон, глимепирид, метформин и др.	1791	5,6	–	–
ORIGIN	Инсулин гларгин	12 537	6,2	–	–
SAVOR TIMI 53	Саксаглиптин	16 492	2,1	–	–
EXAMINE	Алоглиптин	5380	1,5	–	–

**Примечание:** «–» — отсутствие преимуществ в пользу интенсивной терапии (нейтральное влияние на комбинированную сердечно-сосудистую конечную точку).

частоты нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,76;  $p = 0,04$ ) на фоне комбинированной терапии розиглитазоном, а также ПСМ (в первую очередь глимепиридом) вместе с другими сахароснижающими препаратами, снижение уровня  $HbA1c \leq 6,0\%$  у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, привело в последующем к увеличению смертности в отдельных (не во всех!) группах больных СД 2-го типа [21]. Именно благодаря переосмыслению результатов данного исследования, а также результатов исследований ADVANCE и VADT были четко обозначены те группы пациентов, у которых не следует снижать гликемию до уровня  $HbA1c \leq 6,0-6,5\%$ , чтобы не ухудшить в последующем их прогноз, а наоборот, рекомендовать удерживать гликемический контроль на уровне  $HbA1c 7-7,5$  и даже  $8\%$ . В последующем это нашло отражение в предложении в 2012 г. экспертами ADA и EASD индивидуализированного выбора целевого уровня  $HbA1c$ , который необходимо достигать у пациентов с СД 2-го типа при назначении им сахароснижающей терапии с целью улучшения у них клинических исходов (рис. 1) [4]. По-видимому, имплементация в клиническую практику такого индивидуализированного подхода к каждому пациенту позволит в будущем существенно улучшить его прогноз в отношении сердечно-сосудистых исходов и продолжительности жизни независимо от того, какой препарат или их комбинация будут назначены.

Более новые исследования, посвященные изучению эффективности комбинированной сахароснижающей терапии с применением более новых препаратов, также не показали существенных преимуществ интенсивного лечения по сравнению со стандартным. Так, в исследовании SAVOR-TIMI 53, в котором приняло участие 16 492 пациента с СД 2-го типа, применение ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа (DPP-4) саксаглиптина по сравнению с плацебо в течение в среднем 2,1 года не привело к снижению частоты макроваскулярных исходов, а также к снижению смертности. При этом отмечалось статистически значимое увеличение частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [24].

В исследовании EXAMINE с участием 5380 пациентов с СД 2-го типа назначение другого ингибитора DPP-4 алоглиптина в течение в среднем 1,5 года по сравнению с плацебо также не привело к снижению смертности и макроваскулярных событий. В то же время не отмечалось увеличения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [25]. Возможно, скромность данных результатов связана с существенным улучшением помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в современном мире, в связи с чем крупные сердечно-сосудистые события встречаются существенно реже, в том числе у больных СД 2-го типа. Сходные результаты наблюдались также в исследовании ORIGIN в отличавшейся от двух предыдущих

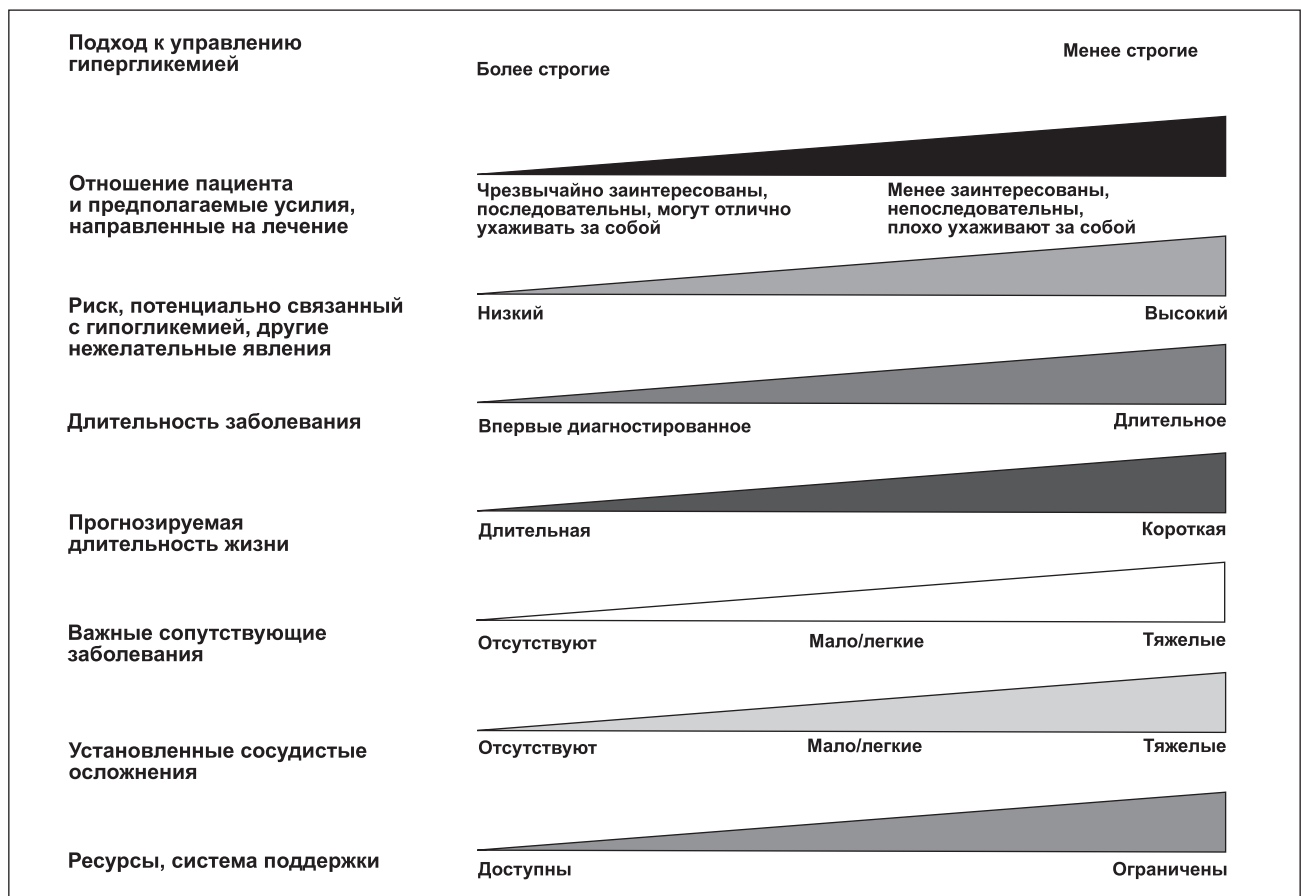


Рисунок 1. Индивидуализированный выбор целевого  $HbA1c$  (Inzucchi S.E. et al., 2012)



исследований популяции больных, которые получали инсулин гларгин [26].

Экспертами в области диабетологии данные результаты последних исследований сегодня расцениваются как «в целом позитивные», ведь на фоне назначения данных препаратов не отмечалось увеличения частоты макроваскулярных событий и смертности, что рассматривается как хорошая новость. Но, согласитесь, от данной формулировки вряд ли веет оптимизмом. Тем не менее, по-видимому, именно использование такой современной сахароснижающей терапии в полном объеме с достижением и удержанием индивидуальных целевых значений гликемии в течение длительного времени без повышения риска гипогликемий и набора веса в сочетании с применением других жизнесохраняющих технологий (ранняя госпитализация с проведением экстренной реваскуляризации, назначение современной антигипертензивной, липидоснижающей и антикоагулянтной терапии) является залогом успеха в данной области медицины.

Однако сегодня пока еще дискутируется тот факт, что эффективность современной сахароснижающей терапии у отдельного пациента зависит не только от выбранного конкретно для него целевого значения HbA<sub>1c</sub>, но и, конечно же, от вида препарата. Все имеющиеся сегодня препараты для нормализации уровня глюкозы в плазме крови имеют свои достоинства и недостатки. При этом искусство врача и состоит в том, чтобы, взвесив все «за» и «против», выбрать для больного наилучшее лечение. Среди ключевых побочных эффектов сахароснижающих препаратов, на которые следовало бы обратить внимание, прежде всего следует остановиться на повышении риска гипогликемии и увеличении веса.

По данным ряда исследований, терапия инсулином и инсулиновыми секретагогами (ПСМ и глинидами) приводит к увеличению количества гипогликемий. Снижение сахара крови менее критического уровня 3,9 ммоль/л никогда не проходит бесследно для организма человека, в том числе для больного СД 2-го типа. Так, согласно данным исследования ADVANCE интенсивная сахароснижающая терапия, основанная на применении гликлазида МВ, характеризовалась более высокой частотой тяжелых (то есть потребовавших сторонней помощи) гипогликемий, что в конечном счете привело к увеличению относительного риска больших макроваскулярных событий (ОР 2,88; 95% ДИ 2,01–4,12), больших микроваскулярных событий (ОР 1,81; 95% ДИ 1,19–2,74), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 2,68; 95% ДИ 1,72–4,19) и смерти от любой причины (ОР 2,69; 95% ДИ 1,97–3,67) ( $p < 0,001$  для всех сравнений) (рис. 2) [27]. Сходные результаты относительно влияния комбинированной сахароснижающей терапии с включением ПСМ на частоту гипогликемий были получены и в других исследованиях [21–26]. Возможно, именно увеличение количества гипогликемий и связанное с этим побочным эффектом увеличение смертности на фоне комбинированной терапии с включением секретагогов и инсулина

не позволило в конечном итоге достичь позитивных результатов в вышеупомянутых крупных исследованиях. Таким образом, напрашивается вывод, что терапия, направленная на нормализацию уровня сахара в крови, как на этапе монотерапии, так и в последующем на этапе комбинированной терапии должна как можно дольше не повышать риск гипогликемий.

Среди других важных факторов, которые, на наш взгляд, могли повлиять на клинические исходы пациентов с СД 2-го типа в крупных исследованиях, следует особо отметить наблюдавшееся в группе интенсивного лечения повышение массы тела. Так, в исследовании ACCORD прибавка веса более 10 % от исходного наблюдалась у 27,8 % пациентов в группе интенсивной терапии и у 14,1 % в группе стандартного лечения ( $p < 0,001$ ) [21]. Также повышение веса по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе интенсивной терапии в исследовании UKPDS (среди пациентов, получавших ПСМ и инсулин) на 1,7 кг, а также в исследовании VADT (на фоне комбинированной терапии) — на 8,1 кг [15, 21]. В то же время в исследовании ADVANCE в конце наблюдения не было отличия в весе у пациентов групп стандартного и интенсивного лечения, по-видимому, в связи с более редким назначением глитазонов, чем в исследованиях ACCORD и VADT [20, 22].

Известно, что в ряде случаев ожирение является причиной СД 2-го типа, а также фактором его прогрессирования. Для больных СД 2-го типа характерно так называемое абдоминальное ожирение с развитием выраженной инсулинорезистентности и связанной с ней гиперинсулинемии, нарушением углеводного и жирового обмена, артериальной гипертензией, гиперкоагуляцией и повышением протромботического потенциала крови и другими патогенетическими моментами, которые существенно повышают сердечно-сосудистый риск [29–33].

В связи с этим назначение сахароснижающих препаратов, которые приводят к увеличению веса (ПСМ, глиниды, инсулин, тиазолидиндионы), является менее выгодным, а потому пока скорее вынужденным в связи с необходимостью достижения целевых значений гликемии, что требует полифармакотерапии. В то же время использование препаратов, не оказывающих влияния на вес (метформин, ингибиторы DPP-4, агонисты GLP-1, акарбоза, ингибиторы SGLT-2, прамлинтид) или снижающих его (агонисты GLP-1), более выгодно для пациента, так как не приводит к усугублению резистентности к инсулину и прогрессивному повышению сахара крови, липидов, артериального давления и других сердечно-сосудистых факторов риска.

Таким образом, в руках врача, назначающего ту или иную сахароснижающую терапию и выбирающего между препаратами, которые повышают вес и риск гипогликемии, и препаратами, которые не влияют на вес или снижают его и не повышают риск гипогликемии, имеются действенные рычаги, благодаря которым можно либо ускорить, либо замедлить движение пациента по пути сердечно-сосудистого континуума.

С появлением новых сахароснижающих препаратов, имеющих новые механизмы действия, связывают свои надежды на лучшее оказание помощи больным СД 2-го типа многие современные диabetологи. Надо сказать, что все новые препараты, по сути, идут уже по проторенной метформином дорожке. Препараты с инкретинопосредованным механизмом действия (агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4), блокаторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (блокаторы SGLT-2), агонисты рецепторов жирных кислот на  $\beta$ -клетках (агонисты GPR40) и другие новые препараты сулят нам те же выгоды, что и терапия метформином: существенное снижение сахара крови и отсутствие риска гипогликемий и повышения веса. Надо также сказать, что все новые препараты тестируются в первую очередь как дополнение к метформину. Именно благодаря увеличению количества сахароснижающих препаратов, имеющих улучшенный профиль безопасности и влияющих на сахар крови посредством новых механизмов действия, сегодня у нас есть возможность длительно вести пациента не только эффективно, но и безопасно. Возможно, данный подход, направленный на сокращение использования препаратов, повышающих риск гипогликемии и вес, и расширение использования препаратов, не влияющих на данные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, а также индивидуализированный выбор целей гликемического контроля уже в ближайшем будущем позволят существенно сократить частоту макроваскулярных осложнений и снизить смертность среди больных СД 2-го типа (рис. 2).

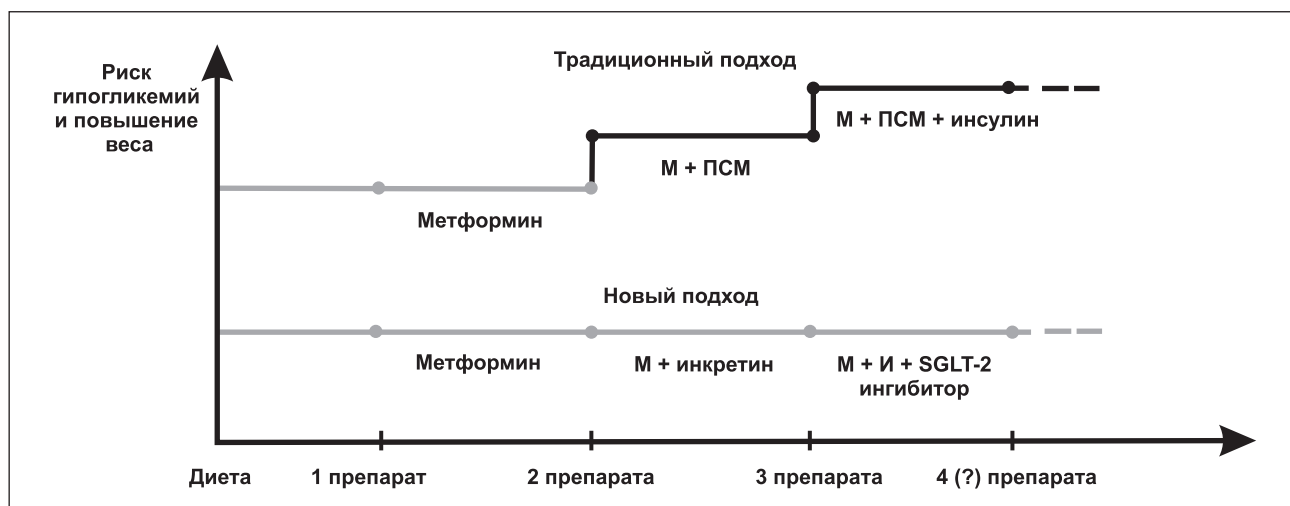
В настоящее время ведется ряд крупных проспективных исследований по изучению эффективности и безопасности монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином с другими сахароснижающими препаратами. Одним из них является ис-

следование GRADE (Glycemic Reduction Approaches in Diabetes. A comparative Effectiveness Study), спонсором которого выступил Национальный институт здоровья США (NIH). В данном исследовании, в котором примут участие около 5000 пациентов, будет дана оценка долгосрочных преимуществ и рисков комбинированной терапии метформином вместе с наиболее широко используемыми сахароснижающими средствами (ПСМ — глимепиридом, ингибитором DPP-4 — ситаглиптином, агонистом GLP-1 — лираглутидом и инсулином гларгин) [34]. В другом исследовании под названием GLINT (Glucose lowering in Non-diabetic Hyperglycaemia Trial) будет изучена способность метформина предотвращать макроваскулярные события у 11 834 пациентов с преддиабетом (с уровнем HbA1c 5,5–6,5 %) в Великобритании [35]. Наконец, в начале 2015 г. будут оглашены результаты крупного (14 000 пациентов с СД 2-го типа) исследования TECOS по комбинированной сахароснижающей терапии (с включением в том числе метформина), в котором в настоящее время изучается эффективность и безопасность ситаглиптина по сравнению с плацебо [36].

Новые данные, полученные в новых исследованиях, несомненно, дополняют наши представления о возможностях и рисках современной сахароснижающей терапии. Однако накопленный багаж научных данных относительно эффективности и безопасности метформина как на старте лечения повышенного уровня глюкозы в крови, так и в дальнейшем позволяет рекомендовать метформин как одно из ключевых звеньев оказания помощи больным СД 2-го типа.

### Список литературы

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes research and clinical practice*. — 2010. — 87. — P. 4-14.



**Рисунок 2.** Риск гипогликемий и повышение веса на фоне традиционной эскалации сахароснижающей терапии и при применении новых препаратов

**Примечания:** М — метформин, И — инкретин (инкретинопосредованная терапия: ингибиторы DPP-4 и агонисты GLP-1), ПСМ — производные сульфонилмочевины, SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

2. Preis S.R., Hwang S.J., Coady S. et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005 // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — P. 1728-1735.
3. De Boer I.H., Rue T.C., Hall Y.N. et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States // *JAMA*. — 2011 Jun 22. — 305(24). — P. 2532-2539.
4. 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.
5. Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes International Diabetes Federation, 2012 (<http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>)
6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2013 // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 1.
7. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — 20(3). — P. CD002966.
8. Nosadini R., Avogaro A., Trevisan R. et al. Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes // *Diabetes Care*. — 1987. — 10. — P. 62-67.
9. DeFronzo R.A., Barzilai N., Simonson D.C. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — 73. — 1294-1301.
10. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups // *Diabetes Care*. — 1993. — 16. — 621-629.
11. Wulfel M.G., Kooy A., de Zeeuw D. et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* — 2004 Jul. — 256(1). — 1-14.
12. Nosadini R., Avogaro A., Trevisan R. et al. Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes // *Diabetes Care*. — 1987. — 10. — 62-67.
13. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice // *Diabetologia*. — 2011 Feb. — 54(2). — 339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z.
14. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. — 2005 Jun 4. — 330(7503). — 1304-5.
15. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. — 1995. — 44. — P. 1249-1258.
16. Fimognari F.L., Pastorelli R., Incalzi R.A. Phenformin-induced lactic acidosis in an older diabetic patient: a recurrent drama (phenformin and lactic acidosis) // *Diabetes Care*. — 2006. — 29(4). — P. 950-1.
17. Daousi C., Casson I.F., Gill G.V. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — 82. — P. 280-284.
18. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2427-43.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — 352(9131). — P. 854-865.
20. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 2560-2572.
21. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 2545-2559.
22. 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.
23. Zoungas S., Heerspink L. et al. Intensive glucose lowering and end stage kidney disease: new data from the ADVANCE trial // Oral presentation presented at EASD 2011.
24. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369. — P. 1317-26.
25. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 369. — P. 1327-35.
26. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 319-328.
27. Zoungas S., Patel A. et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363. — P. 1410-1418.
28. 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.
29. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee 2003 Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. — 42. — P. 1206-1252.
30. Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2004. — 89. — P. 2595-2600.
31. Seidell J.C., Verschuren W.M., van Leer E.M., Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — 156(9). — P. 958-63.
32. Bastard J.P., Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. // *Diabetes Metab.* — 2008. — 34(1). — P. 2-11.
33. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes. Rev.* — 2000. — 1. — P. 47-56.
34. [Http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794143](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794143)
35. [Http://www.controlled-trials.com/ISRCTN34875079](http://www.controlled-trials.com/ISRCTN34875079)
36. [Http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205)

Подучено 25.08.13 □

Зуєв К.О.<sup>1</sup>, Марциник Є.М.<sup>2</sup>, Когут Д.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup> Державна установа «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

### БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ: МІСТО МЕТФОРМІНУ

**Резюме.** В огляді наведені результати деяких масштабних досліджень з терапії цукрознижуючими препаратами, спрямованих на профілактику макро- й мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету 2-го типу. Автори наголошують на контроверсійності результатів цих досліджень щодо ефективності сучасної цукрознижуючої терапії стосовно профілактики макроvasкулярних ускладнень і зниження смертності у хворих на цукровий діабет 2-го типу. З огляду на обмежену ефективність цукрознижуючої терапії основним питанням є її серцево-судинна безпека, а також максимальне усунення побічних ефектів, а саме підвищення ризику гіпоглікемії та збільшення ваги. З точки зору ефективності й безпеки як у монотерапії, так і в комбінованому лікуванні метформін вигідно відрізняється від інших цукрознижуючих препаратів. Новий алгоритм цукрознижуючої терапії, що ґрунтується на застосуванні препаратів, які не підвищують ризик гіпоглікемії та не збільшують ваги, має істотні переваги порівняно із традиційним підходом.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, макроvasкулярні ускладнення діабету, метформін, клінічні дослідження.

Zuyev K.A.<sup>1</sup>, Martsynik Ye.N.<sup>2</sup>, Kogut D.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

### SAFETY AND EFFICACY OF HYPOGLYCEMIC THERAPY: PLACE OF METFORMIN

**Summary.** This review describes results of some basic large clinical trials on glucose lowering therapy directed on a prevention of macro- and microvascular complications of diabetes mellitus type 2. Authors emphasize that the results of these trials in relation to efficacy of modern glucose lowering therapy in terms of macrovascular complications prevention and decrease of mortality of patients with diabetes mellitus type 2 are so controversial. Taking into account the limited efficacy of glucose lowering therapy, basic question is it macrovascular safety, and also maximal removal of side effects, namely increase of risk of hypoglycemia and weight gain. From point of efficacy and safety, both in monotherapy and in the combined treatment, metformin advantageously differs from other glucose lowering preparations. The new algorithm for glucose lowering therapy based on the use of drugs that do not increase the risk of hypoglycemia and do not increase the weight has significant advantages compared to the traditional approach.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, macrovascular complications of diabetes, metformin, clinical trials.