

# БИГУАНИДЫ

---



- Механизм действия метформина связан с его способностью подавлять глюконеогенез, а также образование свободных жирных кислот и окисление жиров. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Метформин не влияет на количество инсулина в крови, но изменяет его фармакодинамику за счет снижения соотношения ~~связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину.~~
- Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.
- Снижает уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП. Метформин улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа.





# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БИГУАНИДОВ:

---

- нормализация или снижение содержания инсулина в крови;
- уменьшение массы тела (отличие от ПСМ);
- увеличение содержания лактата в крови;
- уменьшение содержания холестерина в крови.

- 
- Неалкогольный стеатогепатит (неалкогольная жировая болезнь печени, жировой гепатоз) занимает центральное место в структуре патологии печени у лиц с метаболическими нарушениями и диагностируется почти у 1/3 взрослого населения в развитых странах. У пациентов с СД 2 типа жировой гепатоз развивается примерно в 4 раза чаще, чем в общей популяции.
  - Ключевую роль в патогенезе стеатогепатита играет инсулинорезистентность, именно поэтому в основе его лечения, помимо модификации образа жизни, лежит назначение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину. Как правило, при жировом гепатозе наблюдается небольшое повышение печеночных трансаминаз - до 3 норм, до этого уровня использование метформина не только допустимо, но и необходимо для лечения неалкогольного стеатогепатита.

- В ряде доклинических и клинических исследований, связанных с применением метформина, было задокументировано снижение уровня онкологической смертности, что привело к волне интереса к антионкогенным свойствам препарата.
- В частности интересен метаанализ 47 независимых исследований и 65 540 случаев рака у пациентов с СД2. Согласно его результатам, на фоне приема метформина риск развития рака любой локализации снижался на 31%, общая смертность от рака снижалась на 34%.
- Способность метформина снижать уровень инсулина в крови, вероятно, играет ключевую роль в его противоопухолевой активности, так как инсулин обладает митогенным эффектом, а для опухолевых клеток характерны высокие уровни рецептора к инсулину, что указывает на потенциальную чувствительность к анаболическим свойствам данного гормона. Кроме того, у метформина есть прямые инсулиннезависимые противоопухолевые эффекты: на фоне его приема увеличиваются соотношение фосфоинозитол-3-киназа/mTOR (mammalian target of rapamycin - протеин-киназа серин-треониновой специфичности), экспрессия транспортера органического катиона-1/2/3, экспрессия LKB1 (liver kinase B1), экспрессия TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2).
- Применение метформина у лиц с онкологическими заболеваниями является перспективным направлением развития современной науки, однако требуются дальнейшие исследования в этой области.



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

---

- Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки;
- У пациентов с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и пограничными нарушениями углеводного обмена;
- у пациентов с ожирением: у взрослых - в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином;
- у детей в возрасте 10 лет и старше - в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином;
- У женщин с СПКЯ.

# ДОЗИРОВАНИЕ ПРЕПАРАТА

---

- Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема.
- Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три приема. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.



- 
- Метформин утром принимается после завтрака, в вечернее время или после ужина, или уже на ночь.
  - Пролонгированные формы применяются после ужина.

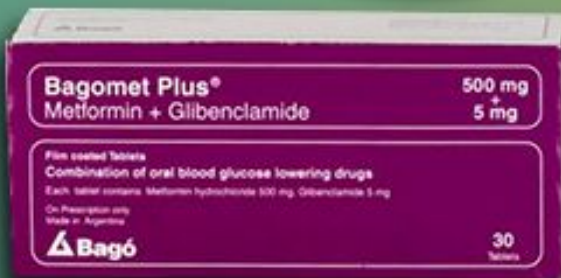
# ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ МЕТФОРМИН

- Для того чтобы обеспечить всасывание препарата преимущественно в верхних отделах пищеварительного тракта, в таблетке метформина пролонгированного действия была использована система «гель внутри геля». Метформин содержится в гранулах гидрофильного полимерного матрикса внутренней фазы, которые распределены внутри наружного полимерного матрикса.



- После попадания в желудок верхний гелевый слой впитывает влагу и набухает, в то время как гранулы, содержащие активное вещество, постепенно диффундируют через гелевый барьер, что обеспечивает дозированное высвобождение препарата в верхние отделы кишечника. Более ровный профиль действия с увеличением  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации препарата в крови) до 7 ч приводит к снижению частоты развития побочных эффектов на старте терапии с 19,83% случаев при использовании обычных форм метформина до 9,23% случаев при использовании новой формы метформина замедленного высвобождения. Кроме того, в этом случае можно принимать препарат 1 раз в день, что существенно повышает приверженность терапии.
- Однако следует иметь в виду и предупреждать пациентов, что неактивная часть таблетки метформина замедленного высвобождения выводится в неизменном виде. Иначе это может привести к ошибочным выводам и немотивированному отказу от использования данной лекарственной формы.
- Сахароснижающий эффект метформина пролонгированного действия сравним с таковым у метформина немедленного высвобождения. В двойном слепом рандомизированном исследовании, в рамках которого пациенты с недавно диагностированным СД2 получали обычную форму метформина или метформин пролонгированного действия в течение 24 нед, метформин пролонгированного высвобождения снижал HbA1c немного сильнее (-1,06%), чем форма препарата немедленного высвобождения.





## Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов\*

	Метформин	иДПП-4	СМ/ глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	аГПП-1	Базальный инсулин*	Инсулин короткого действия*
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР*	НР*
иНГЛТ-2	+	+	+	+		++	+	+
аГПП-1	+	НР	+	+	++		+	НР
Базальный инсулин*	+	+	+	НР*	+	+		+
Инсулин короткого действия*	+	НР	НР	НР*	+	НР	+	

+ рациональная комбинация;

НР нерациональная комбинация;

\* за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

\*\* не внесена в инструкцию;

# включая аналоги инсулина

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

---

- Острый или хронический метаболический ацидоз, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- почечная недостаточность, нарушение функции почек( СКФ менее 30 мл/мин);
- обезвоживание организма, тяжелая инфекция, гипогликемический шок, которые могут привести к нарушению функции почек;
- клинически выраженные симптомы острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность);
- применение контрастных йодсодержащих веществ для внутрисосудистого введения (в т.ч. при проведении в/в урографии, в/в холангиографии, ангиографии, КТ);
- острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм;
- повышенная чувствительность к метформину.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

---

- Применение при беременности возможно в случаях крайней необходимости, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода. Метформин проникает через плацентарный барьер.
- Метформин в небольших количествах выделяется с грудным молоком, при этом концентрация метформина в грудном молоке может составлять 1/3 от концентрации в плазме матери. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение в период грудного вскармливания не рекомендовано.
- В РФ применение у беременных и при ГВ запрещено.



# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

---

- Со стороны пищеварительной системы: возможны (обычно в начале лечения) тошнота, рвота, диарея, метеоризм, чувство дискомфорта в животе; в единичных случаях - нарушение показателей функции печени, гепатит (исчезают после прекращения лечения).
- Со стороны обмена веществ: очень редко - лактат-ацидоз (0-0,09 на 1000 пациентов)(требуется прекращение лечения).
- Со стороны системы кроветворения: очень редко - нарушение всасывания витамина В12.
- Профиль побочных реакций у детей в возрасте 10 лет и старше такой же, как у взрослых.