

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.Ф. Калашникова

Кафедра эндокринологии ФН и НПК ММА им И.М.Сеченова ГОУ ВПО Росздрава

Контакты: Марина Федоровна Калашникова marina_kalash@mail.ru

Метформин является современным безопасным и эффективным препаратом, применяемым не только для лечения гипергликемии, но и в комплексной терапии метаболического синдрома, ожирения, синдрома поликистозных яичников. Это препарат первой линии на начальном этапе лечения сахарного диабета 2-го типа, действие которого может дополняться путем его комбинирования с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Безопасность метформина (при условии учета противопоказаний) доказана большим числом контролируемых исследований.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, риск сердечно-сосудистых заболеваний, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников

USE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF VARIOUS ENDOCRINE DISEASES

M.F. Kalashnikova

Department of Endocrinology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Russian Agency for Public Health Care, Moscow

Metformin is a current safe and effective drug that is used not only in the treatment of hyperglycemia, but also in the combined treatment of metabolic syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome. This is a first-line agent in the early treatment of type 2 diabetes mellitus, whose action may be supplemented by its combination with other oral antidiabetic drugs. The safety of metformin has been verified by a large number of controlled studies provided that contraindications are taken into account.

Key words: metformin, type 2 diabetes mellitus, obesity, risk for cardiovascular diseases, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome.

Метформин (оригинальный препарат — Глюкофаж, «Никомед») — гипогликемическое средство для перорального применения, относится к классу бигуанидов. Два других представителя этой группы, фенформин и буформин, запрещены для использования в связи с высоким риском развития лактатацидоза. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 20 лет, подтвердили высокую эффективность и абсолютную безопасность применения метформина при его назначении с учетом противопоказаний. В настоящее время во всем мире это один из самых популярных сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, особенно на фоне ожирения и инсулинорезистентности. В последние годы метформин привлекает все большее внимание клиницистов не только как эффективное сахароснижающее средство, но и как уникальный препарат для лечения различных заболеваний, связанных с развитием феномена инсулинорезистентности, в частности

для лечения метаболического синдрома, ожирения, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), неалкогольного стеатогепатоза и др.

История вопроса

Своему происхождению препарат обязан французской сирени (*Galega officinalis*) — растению, которое применяли для лечения симптомов СД с 1900 г. Первые научные публикации о клиническом применении метформина появились в 1957 г. [1], однако с 1970 г. применение бигуанидов было запрещено в связи с выявленным высоким риском развития лактатацидоза. Впоследствии было доказано, что развитие этого осложнения было связано с применением других бигуанидов — фенформина и буформина. Метформин был реабилитирован в Европе с 1979 г., в США с 1994 г.

С 1977 г. начато многоцентровое британское исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в котором впервые были оценены недостатки и преимущества различных вариантов

монотерапии СД путем рандомизации пациентов. В 1998 г. были опубликованы результаты этого классического исследования, которое показало, что метформин дает значительный эффект в отношении профилактики инфаркта миокарда, снижения общей смертности, смертности от СД [2].

В 2006 г. экспертами Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD) был принят консенсус по лечению СД 2-го типа, согласно которому для достижения компенсации СД наряду с изменением диеты и образа жизни метформин рассматривается как препарат первой линии. Приоритет метформина на начальном этапе лечения СД связан с рядом неоспоримых преимуществ данного препарата, в том числе с эффективным гликемическим контролем, низкой стоимостью, отсутствием риска гипогликемии, отсутствием набора массы тела, профилактикой сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время спектр терапевтического применения метформина расширяется. Будущие исследования, проводимые в соответствии с принципами доказательной медицины, призваны подтвердить целесообразность использования метформина в лечении других эндокринных заболеваний, механизм развития которых напрямую связан с инсулинорезистентностью.

Фармакокинетика

Основа молекулы бигуанидов представлена гуанидином — азотосодержащим органическим веществом (рис. 1). Абсолютная биодоступность метформина (принятого натощак в дозе 500 мг) составляет 50—60%. Прием пищи несколько замедляет всасывание метформина. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови в отличие от производных сульфонилмочевины, на 90% находящихся в связанном с белками состоянии. Использование метформина в обычных терапевтических дозах (1500—2000 мг/сут) позволяет достичь устойчивой концентрации в плазме через 24—48 ч и в целом составляет менее 1 мкг/мл. Препарат на 100% выводится через почки путем активной секреции в проксимальных отделах почечных канальцев и путем клубочковой фильтрации. При развитии почечной недостаточности скорость выведения метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина. Период полужизни составляет 6,2 ч. Кумуляция метформина при нарушении печеночного гидроксирования отсутствует.

Механизм действия метформина

Действие метформина на углеводный обмен реализуется посредством нескольких механизмов, напрямую не влияющих на выброс инсулина β-клетками (рис. 2). Метформин подавляет продукцию глюкозы печенью (преимущественно за счет подавления глюконеогенеза и в меньшей степени — гли-

когенолиза) [3]. Поскольку печеночный синтез глюкозы у больных СД 2-го типа усилен примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, метформин является единственным таблетированным сахароснижающим препаратом, способствующим нормализации уровня гликемии натощак.

Кроме того, метформин до 50% повышает чувствительность к инсулину периферических тканей (инсулинстимулированный захват глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами) [4]. В инсулинчувствительных тканях метформин улучшает транспорт глюкозы путем повышения активности тирозинкиназы в инсулиновых рецепторах, а также улучшает транспорт глюкозы белками-переносчиками — GLUT-1 в плазматической мембране и GLUT-4 во внутриклеточных мембранах. Пострецепторное действие метформина проявляется в стимуляции неокислительного пути обмена глюкозы (синтез гликогена, превращение глюкозы в лактат и триглицериды). Таким образом, метформин оказывает метаболический эффект на инсулинчувствительные ткани, что приводит к снижению уровня гликемии.

В ряде исследований было показано, что метформин дает слабый анорексигенный эффект, обусловленный прямым контактом препарата со слизистой желудочно-кишечного тракта. Снижение аппе-

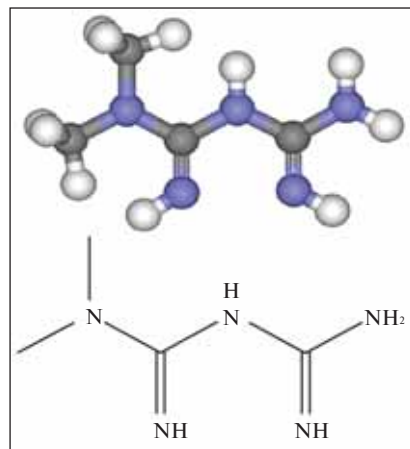


Рис. 1. Метформин (C₄H₁₁N₅)



Рис. 2. Механизм действия метформина

тита приводит к уменьшению поступления глюкозы с пищей, постепенному снижению массы тела и в конечном итоге способствует уменьшению инсулинорезистентности. Также метформин замедляет всасывание углеводов в кишечнике, что ведет к сглаживанию постпрандиальных гликемических пиков. Считается, что это связано с уменьшением моторики тонкой кишки и скорости опорожнения желудка.

Метформин снижает окисление свободных жирных кислот (СЖК) на 10–30% [5]. Повышение уровня СЖК часто наблюдается при диабете и ожирении, и эти факторы вносят свой вклад в повышение продукции глюкозы печенью и развитие инсулинорезистентности [6]. Повышенное окисление СЖК подавляет активность ключевых ферментов гликолиза путем накопления ацетилкоэнзима А и цитрата. Повышение содержания глюкозо-6-фосфата, в свою очередь, подавляет гексокиназу, что приводит к снижению захвата глюкозы и ее окисления. И, наконец, СЖК независимо подавляют активность субстрат-1-ассоциированную Р13-киназную активность в системе инсулинового рецептора и последовательно ослабляют трансмембранный транспорт глюкозы. Метформин, снижая уровень СЖК, не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и может опосредованно улучшать секрецию инсулина β -клетками, снижая глюкозотоксичность.

Еще одним важным свойством метформина является его положительное влияние на систему гемостаза. Препарат ускоряет тромболизис, снижает концентрацию фибриногена и повышает фибринолитическую активность, увеличивает концентрацию тканевого активатора плазминогена и подавляет активность ингибитора активатора плазминогена.

Таким образом, метформин оказывает комплексное действие при СД 2-го типа, подавляя продукцию глюкозы печенью и повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. Дополнительно метформин снижает скорость всасывания глюкозы в кишечнике, подавляет аппетит, препятствует набору массы тела и способствует ее снижению, а также снижает глюкозотоксичность и уровень СЖК.

Побочные эффекты и противопоказания к назначению метформина

Лактатацидоз — наиболее грозное осложнение, угрожающее жизни больных, связано со способностью бигуанидов увеличивать содержание лактата в крови. Именно лактатацидоз стал причиной запрещения использования фенформина и буформина в клинической практике. В то же время назначение метформина в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами не приводит к возникновению лактатацидоза при условии строгого учета

противопоказаний у каждого конкретного пациента. Крайне низкий риск развития лактатацидоза на фоне лечения метформином обусловлен особенностями его фармакокинетики и химической структуры. В отличие от других бигуанидов метформин не накапливается в мышцах, практически не связывается с биологическими мембранами и белками. При сохранной функции почек препарат полностью выводится из организма.

В 2003 г. впервые был проведен систематический обзор и метаанализ 194 проспективных сравнительных и обсервационных когортных исследований, в которых оценивался риск возникновения лактатацидоза среди 35 000 пациентов, длительно принимавших метформин [7]. В связи с тем что данное состояние не наблюдалось ни у одного пациента, авторы делают вывод, что метформин в терапевтических дозах (0,5–3 мг) не является фактором развития лактатацидоза. Выполненный в 2006 г. Кокрановский обзор еще раз подтвердил абсолютную безопасность метформина в отношении возникновения лактатацидоза или повышения уровня лактата в крови при строгом учете противопоказаний [8].

Метформин не рекомендуется назначать при любых состояниях, которые способны повысить риск возникновения лактатацидоза, включая хроническую сердечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, тяжелые заболевания печени, хронический алкоголизм и частое употребление алкоголя, острый период инфаркта миокарда, состояние кетоацидоза и комы, дефицит витамина В₁₂, острый инфекционный процесс средней степени тяжести или тяжелого течения. Н₂-блокатор циметидин конкурентно подавляет секрецию метформина в проксимальных отделах почечных канальцев, значительно снижая его клиренс и повышая его биодоступность.

У пожилых пациентов доза препарата должна быть уменьшена, больным старше 80 лет метформин назначать не рекомендуется. Также в настоящее время препарат не рекомендуется применять во время беременности и лактации. Препарат следует отменять за 2 дня до проведения хирургических операций, радиоизотопных и рентгенологических исследований с применением контрастного препарата.

В целом переносимость препарата достаточно хорошая, а из побочных эффектов наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные расстройства: метеоризм, тошнота, рвота, «металлический привкус во рту», снижение аппетита, диспепсия, боль в животе, диарея. Выраженность этих явлений зависит от дозы препарата, чаще они возникают при первом применении метформина, их интенсивность снижается при приеме препарата во время или после еды, а также при титровании дозы.

Из других побочных эффектов следует назвать нарушение всасывания витамина В₁₂ и повышение уровня гомоцистеина при длительном применении метформина [9]. Возможны возникновение аллергической реакции (кожной сыпи) и индивидуальная непереносимость.

Метформин — препарат первой линии в лечении СД 2-го типа

СД является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, число больных катастрофически растет с каждым годом и удваивается каждые 15—20 лет, что позволяет сегодня говорить о диабете как о неинфекционной эпидемии. Сегодня очевидно, что предварительный прогноз заболеваемости, опубликованный в 2000 г. (около 300 млн больных к 2025 г.), недостаточно точен и реальное число больных превысит эту цифру.

Современный подход к лечению СД имеет целью не только ликвидацию проявлений декомпенсации углеводного обмена, но и предупреждение развития поздних осложнений СД. Европейской ассоциацией по изучению СД (EASD) в 1999 г. предложены целевые показатели гликемии, артериального давления, липидов плазмы. Экспертами было сформулировано и внедрено в практику понятие интенсивной терапии СД. Это подразумевает не только ликвидацию субъективных симптомов заболевания, но и достижение целевых значений

гликемии, т.е. уровня гликогемоглобина HbA_{1c} < 6,5%, гликемии натощак менее 5,5—6,0 ммоль/л и постпрандиальной гликемии 7,5—9,0 ммоль/л. В последние 2—3 года происходит ужесточение нормы уровня сахара в крови для пациентов с СД. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Международная федерация по изучению СД (IDF) в качестве нормы сегодня принимают уровень глюкозы плазмы крови натощак менее 5,6 ммоль/л, что соответствует около 5,2 ммоль/л в капиллярной крови.

Изменение диеты и образа жизни — важная часть комплексного подхода к лечению СД. Однако выполнение этих, на первый взгляд, понятных рекомендаций вызывает большие сложности у пациентов с СД. Поэтому в большинстве случаев наряду с изменением образа жизни и питания уже в дебюте заболевания показано назначение пероральной сахароснижающей терапии. В 2005 г. в Афинах на конгрессе EASD были приняты первые всемирные «Общие рекомендации по лечению СД 2-го типа». Было указано, что терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) необходимо начинать с метформина, который назначают, если изменение образа жизни не обеспечивает поддержание целевых значений гликемии.

На конгрессе EASD, состоявшемся в 2006 г. в Копенгагене, совет клинических экспертов IDF

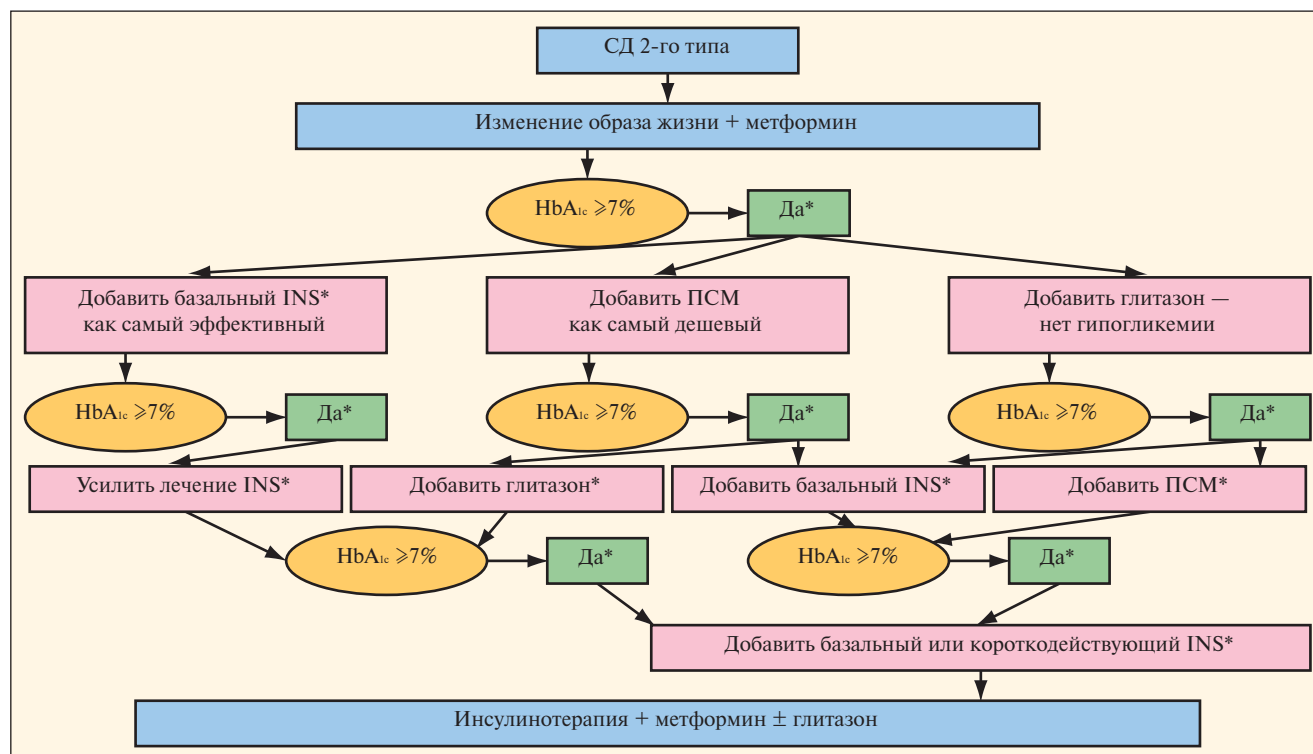


Рис. 3. Рекомендации EASD и ADA по ведению пациентов с впервые выявленным СД. ПСМ — производные сульфонилмочевины, INS — инсулин. * Контролируйте уровень HbA_{1c} каждые 3 мес до достижения уровня менее 7%, затем по меньшей мере каждые 6 мес

представил свои «Всемирные рекомендации по лечению СД 2-го типа» (рис. 3). Согласно принятому консенсусу, пероральную терапию следует начинать с назначения метформина (при условии отсутствия нарушения почечной функции или риска возникновения такого нарушения). Одновременно у получающих метформин пациентов проводится мониторинг почечной функции и риска ее значительного ухудшения (до скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м²). Таким образом, метформин рассматривается в качестве *первой ступени* в фармакотерапии СД 2-го типа у лиц с ожирением или избыточной массой тела.

Метформин снижает уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5%. Так как метформин не оказывает прямого стимулирующего действия на β-клетки поджелудочной железы, терапия не сопровождается риском возникновения гипогликемических состояний. Также метформин оказывает положительное влияние на липидный спектр, реологические свойства крови.

Раньше считалось, что назначать метформин следует только пациентам с ожирением или избыточной массой тела. Однако на последнем конгрессе EASD были приведены доказательства того, что препарат эффективно работает и у людей с нормальным индексом массы тела (ИМТ).

Лечение следует начинать с дозы 500–850 мг в день (предпочтительно в вечернее время) с постепенным еженедельным увеличением на 500–850 мг. Эффективная средняя терапевтическая доза обычно составляет 2000–2500 мг в день, увеличение дозы более 3000 мг не рекомендуется. Разовый прием метформина практически не снижает гипергликемию, так как антигипергликемический эффект препарата реализуется через сложные механизмы при условии постоянного приема [4].

В основе патогенеза СД 2-го типа лежат три эндокринных дефекта: резистентность к действию инсулина, нарушение продукции инсулина и нарушенный ответ печени на инсулин, не приводящий к подавлению глюконеогенеза. И если на начальных этапах заболевания ведущую роль играет нарушенная чувствительность к инсулину, то развитие заболевания приводит к все большему угнетению секреторного ответа. Патогенетически это связано со снижением как массы β-клеток, так и их функции. К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день ПССП, даже назначаемый в максимальной дозе, в качестве монотерапии не способен длительно удерживать целевой уровень HbA_{1c} (< 6,5–7%). Это связано с тем, что ни один из этих препаратов не действует одновременно на оба механизма, лежащих в основе развития СД. Поэтому сегодня необходимо говорить о двухкомпонентном управлении течением СД 2-го типа.

Возникновение на определенном этапе недостаточной эффективности монотерапии метформином требует перехода к комбинированной терапии, то есть ко *второй ступени* лечения заболевания (см. рис. 3). Оптимальная комбинированная терапия — сочетание метформина с производными сульфонилмочевины. Эти препараты в сравнении с метформином имеют одинаковую и даже несколько большую эффективность в плане влияния на постпрандиальную гликемию и HbA_{1c} (снижение на 1,5–2% от исходного уровня). В то же время у этой группы препаратов есть и ряд преимуществ. Их действие начинается быстрее, чем у метформина. Эти препараты идеально воздействуют на синхронизацию инсулинового ответа. С экономической точки зрения это наиболее дешевая группа препаратов. В то же время препараты сульфонилмочевины способствуют прибавке массы тела и могут вызывать гипогликемию.

Альтернативным вариантом лечения является комбинация метформина с базальным инсулином, однако данный вариант терапии требует более тщательного проведения самоконтроля и также может вызывать гипогликемию.

Наиболее дорогими препаратами являются тиазолидиндионы (сенситайзеры) — относительно новый класс ПССП. Они повышают чувствительность к инсулину жировой и мышечной тканей, а также уменьшают продукцию глюкозы печенью. У этих препаратов также есть ряд недостатков: так, время ожидания максимального эффекта обычно составляет 6–8 нед, они противопоказаны при хронической сердечной недостаточности, больным с нарушениями функции печени, а также могут вызывать увеличение массы тела и возникновение отеков. Но главная проблема заключается в том, что их эффективность в плане влияния на уровень HbA_{1c} недостаточно велика и составляет около 0,5–1,0%.

В исследовании PROACTIVE, в котором участвовали около 20 европейских государств, оценивали эффект пиоглитазона на развитие макрососудистых осложнений [13]. Было выявлено снижение первичных конечных точек (общая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, ампутации, острый коронарный синдром, реваскуляризация) всего на 10% и принципиальных вторичных точек (смертность, инфаркт миокарда, инсульт) — на 16%.

Относительно низкая эффективность данного класса ПССП в отношении профилактики макрососудистых осложнений, вероятно, связана с незначительным влиянием на уровень HbA_{1c} (на 0,5%). Возможно, будущие исследования смогут доказать либо уникальный кардиопротективный эффект тиазолидиндионов, либо их неоспоримые преимущества в защите β-клеток. Однако в отличие от мет-

формина в настоящее время они не являются препаратами первой линии в лечении СД, но могут использоваться в комбинации с другими классами ПССП, что положительно повлияет на улучшение компенсации СД.

Влияние метформина на развитие сердечно-сосудистых осложнений

Следует отметить, что СД 2-го типа (прежде всего инсулинорезистентность) является составной частью так называемого метаболического синдрома, включающего также висцеральное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию. Метаболический синдром и СД 2-го типа как одно из его проявлений — ведущие причины смертности в развитых странах Европы и Северной Америки.

Революционным клиническим исследованием по изучению эффективности различных вариантов сахароснижающей терапии стало уже упомянутое многоцентровое проспективное исследование UKPDS, в котором было показано, что основными факторами развития поздних осложнений и высокой смертности при СД 2-го типа являются хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия. Более строгий контроль уровня гликемии приводил к существенному снижению риска микрососудистых осложнений. В то же время в исследовании UKPDS 34 было показано, что производные сульфонилмочевины и инсулин, оказывая сравнимый с метформином сахароснижающий эффект, в значительно меньшей степени влияли на частоту развития макрососудистых осложнений (снижение частоты инфаркта миокарда на 21%, общей смертности и смертности от СД на 7 и 20% соответственно) [2]. В отличие от производных сульфонилмочевины и инсулина метформин оказывал более существенный профилактический эффект (наблюдалось снижение частоты инфаркта миокарда, общей смертности и смертности от СД на 39, 36 и 42% соответственно).

В UKPDS 35 риск развития сердечно-сосудистых осложнений, инсульта и общей смертности был тесно связан с уровнем гликемии у пациентов [10]. Снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% в течение 10-летнего периода наблюдения приводило к уменьшению частоты инфаркта миокарда на 14%, инсульта на 12%, сердечной недостаточности на 16%. Тем не менее метформин вновь был более эффективен по сравнению с монотерапией производными сульфонилмочевины и инсулином.

Полученные результаты исследования позволили сделать вывод, что метформин дает дополнительный кардиопротективный эффект помимо своего основного сахароснижающего действия.

Механизмы кардиопротективного действия метформина могут быть связаны с его положительным

влиянием на липидный спектр. Во многих исследованиях было показано, что на фоне приема метформина отмечаются достоверное снижение уровня триглицеридов крови, повышение уровня липопротеидов высокой плотности, некоторое снижение уровня общего холестерина [11, 12]. Метформин снижает оксидативный стресс при СД 2-го типа и подавляет окисление СЖК путем нормализации уровня глюкозы плазмы крови. С другой стороны, метформин оказывает положительное влияние на систему гемостаза, улучшая состояние эндотелия, реологические свойства крови, периферический капиллярный кровоток.

Таким образом, метформин оказывает благоприятный кардиопротективный эффект.

Метформин в лечении избыточной массы тела и ожирения

По данным ВОЗ, в конце XX века избыточную массу тела имели около 30% всех жителей нашей планеты [14]. Избыточная масса тела способствует развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Ожирение — самый мощный фактор развития СД 2-го типа. Частыми спутниками ожирения являются синдром обструктивного апноэ во сне, остеоартроз, нарушение менструального цикла и ановуляторное бесплодие у женщин; наблюдается высокий риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В последние 3—5 лет в мире проводится все больше исследований, посвященных эффективности применения метформина для лечения ожирения [15]. В систематическом обзоре 2005 г. было проанализировано 57 исследований за период с 1970 по 1994 г., из них лишь 9 соответствовали условиям проведения контролируемых клинических исследований. К сожалению, большинство других работ различались по своему дизайну в оценке динамики массы тела. В исследованиях использовались различные дозы метформина, период наблюдений был крайне непродолжителен и составил от 15 дней до 3 мес. ИМТ пациентов, вошедших в исследование, составлял от 25 до 34,9 кг/м², что соответствует избыточной массе тела и I степени ожирения. В то же время известно, что более выраженное влияние на массу тела метформин может оказывать при ИМТ > 35 кг/м². Именно по этим причинам провести метаанализ с целью оценки эффективности использования метформина для снижения массы тела у взрослых стало невозможным. Авторы исследования надеются, что проведение новых качественных рандомизированных контролируемых исследований позволит в будущем подтвердить версию о том, что метформин может использоваться в качестве терапии ожирения.

Метформин в лечении СПКЯ

СПКЯ наблюдается у 5—10% женщин в популяции и у 20—40% женщин, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией. Патогенез заболевания до конца не изучен. СПКЯ часто сочетается с другими эндокринными заболеваниями: ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа. Согласно принятому в Роттердаме в 2003 г. Международному консенсусу объединенной рабочей группы экспертов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), диагностическими критериями заболевания являются:

- нарушение менструального цикла (олигоменорея или хроническая ановуляция);
- клинические и гормональные признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемия, врожденная дисфункция коры надпочечников, болезнь Кушинга, тиреоидная патология, прием лекарственных препаратов);
- наличие признаков поликистозных яичников по данным УЗИ (наличие 10 и более кистозных фолликулов диаметром от 2 до 8 мм на периферии яичников; в норме — около 5); увеличение объема яичников более 8 мл; гиперплазия и гиперэхогенность стромы яичника).

Согласно этому консенсусу, наличие хотя бы двух из трех утвержденных критериев позволяет

после исключения иных состояний верифицировать диагноз.

Этиология и патогенез СПКЯ до конца не изучены, существует несколько теорий относительно механизмов развития заболевания. Помимо центральной и периферической (яичниковой и надпочечниковой) теорий с начала 1980-х годов огромное число публикаций посвящено так называемой инсулиновой теории развития заболевания. При интактной поджелудочной железе и наличии у женщины генетически обусловленной инсулинорезистентности, компенсаторно возникает гиперинсулинемия (рис. 4). Инсулин опосредованно, через рецепторы различных факторов роста, в основном через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), стимулирует продукцию андрогенов яичниками подобно лютеинизирующему гормону (ЛГ). Гормон роста повышает образование ИФР-1 в клетках гранулы, что, в свою очередь, повышает связывание ЛГ текальными клетками и продукцию андрогенов (рис. 5). Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике под действием инсулина/ИФР-1 вызывает атрезию фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестеронпродуцирующих клеток гранулы с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией межучной ткани яичника, которые являются местом продукции андрогенов. Этим объясняется тот факт, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении. Именно поэтому гиперпродукция андрогенов может сочетаться с развитием СД 2-го типа, что важно учитывать при обследовании и лечении пациенток с симптомами андрогенизации [16].

Новым терапевтическим подходом в лечении СПКЯ у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью стало использование препаратов, повышающих чувствительность к инсулину — метформина и тиазолидиндионов. Поскольку последние являются достаточно дорогими препаратами с рядом побочных эффектов, включающих набор массы тела, возникновение отеков, а также выраженное тератогенное действие, большее предпочтение клиницисты отдают применению метформина.

В ряде исследований было показано, что метформин, повышая чувствительность тканей

Фармакотерапия

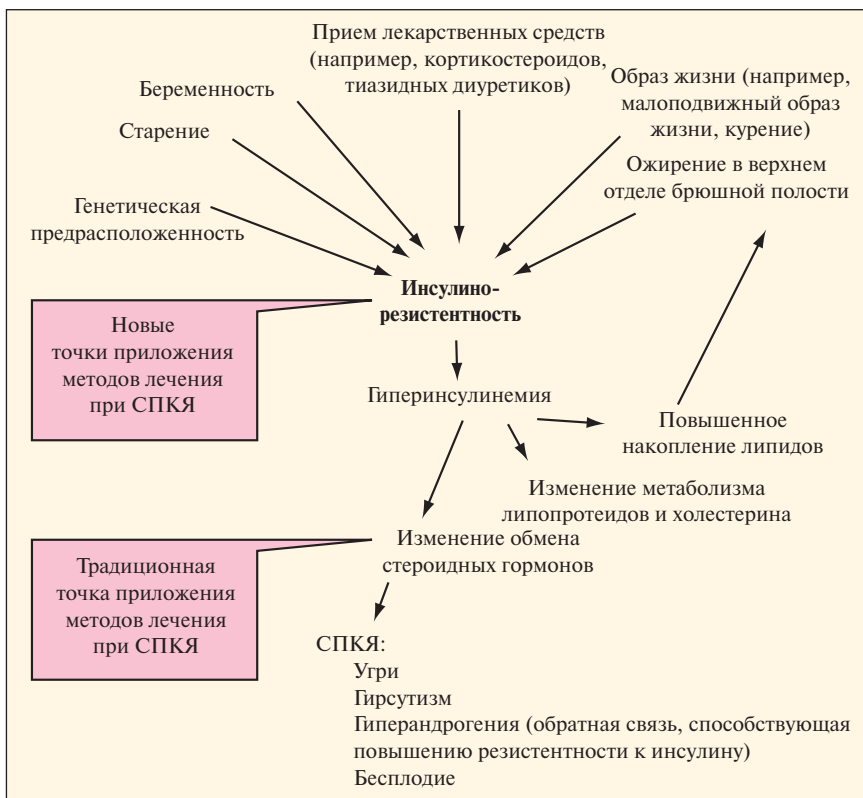


Рис. 4. Путь формирования инсулинорезистентности и СПКЯ

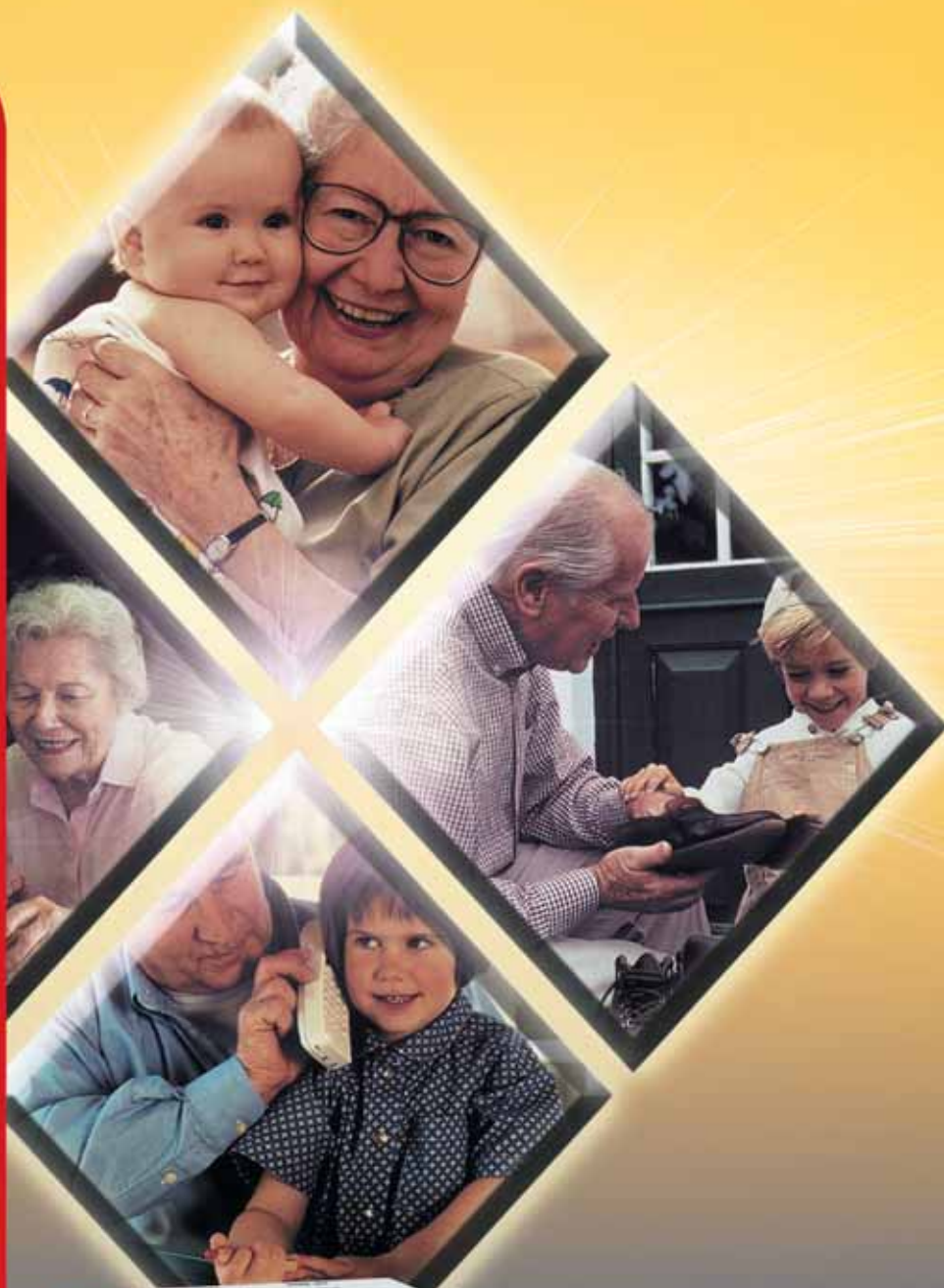


ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Влияет на основные факторы риска развития метаболического синдрома и пре-диабета

- Снижает инсулинорезистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

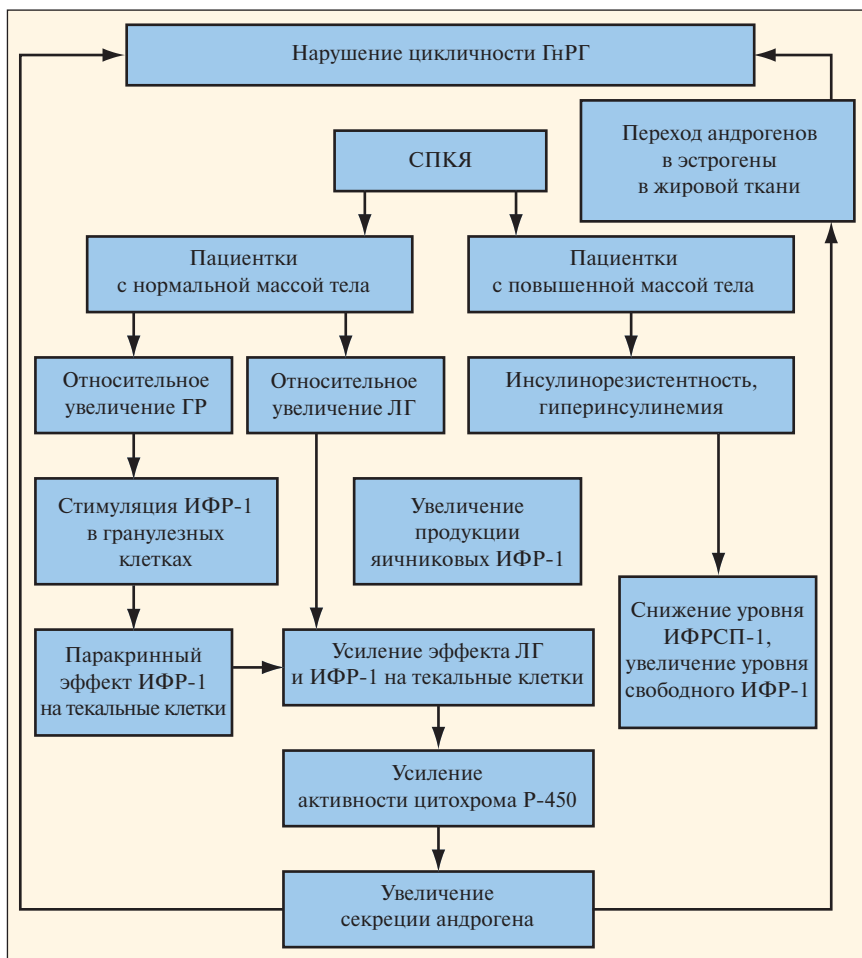


Рис. 5. Патогенез СПКЯ.

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ГР — гормон роста, ИФРСР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, связанный с протеинами

к инсулину, снижает уровень инсулина в крови и степень гиперандрогении у больных с СПКЯ [17]. Снижение синтеза андрогенов яичниками приводит к уменьшению гирсутизма, восстановлению регулярного менструального цикла, овуляции и способствует наступлению беременности. Будущие исследования призваны определить оптимальные дозы препарата, длительность его применения, возможность использования метформина во время беременности у женщин с СПКЯ. Однако уже сейчас очевидно, что с учетом безопасности, относительно низкой стоимости и доказанной эффективности в коррекции инсулинорезистентности метформин может стать препаратом №1 в комплексной патогенетической терапии СПКЯ.

В связи с тем что у пациенток с гиперандрогенией часто с годами наблюдается развитие метаболического синдрома и СД 2-го типа, метформин может стать препаратом для долгосрочной профилактики этих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Ungar G., Freedman L., Shapiro S. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. Proc Soc Exp Biol Med 1957;95(1):190—2.
- UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854—65.
- Kirpichnikov D., Samy I., Sowers J.S. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002;137(1):25—33.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.; 2003.
- Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574—9.
- Clore J.N., Glickman P.S., Nestler J.E. et al. In vivo evidence for hepatic autoregulation during FFAfree fatty acid-stimulated gluconeogenesis in normal humans. Am J Physiol 1991;261:E425—9.
- Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. 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.
- Salpeter S., Greyber E., Pasternak G. et al. Cochrane 2006. Lactat Acidosis Review, Issue 3.
- Andres E., Noel E., Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med 2002;162(19):2251—2.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405—12.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995;333:541—9.
- Robinson A.C., Burke J., Robinson S. et al. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. Diabetes Care 1998;21:701—5.
- Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researches' claims for reduction in macrovascular events. BMJ 2005;331:836—8.
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.; 2004.
- Levri K. M., Slaymaker E., Last A. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. Ann Fam Med 2005;3(5):457—61.
- Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. J Am Acad Dermatol 2001;45(3 Suppl):S95—104.
- Norman R.J., Kidson W.J., Cuneo R.C., Zacharin M.R. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. Endocrine Society of Australia, the Australian Diabetes Society and the Australian Paediatric Endocrine Group. Med J Aust 2001;174(11):580—3.