

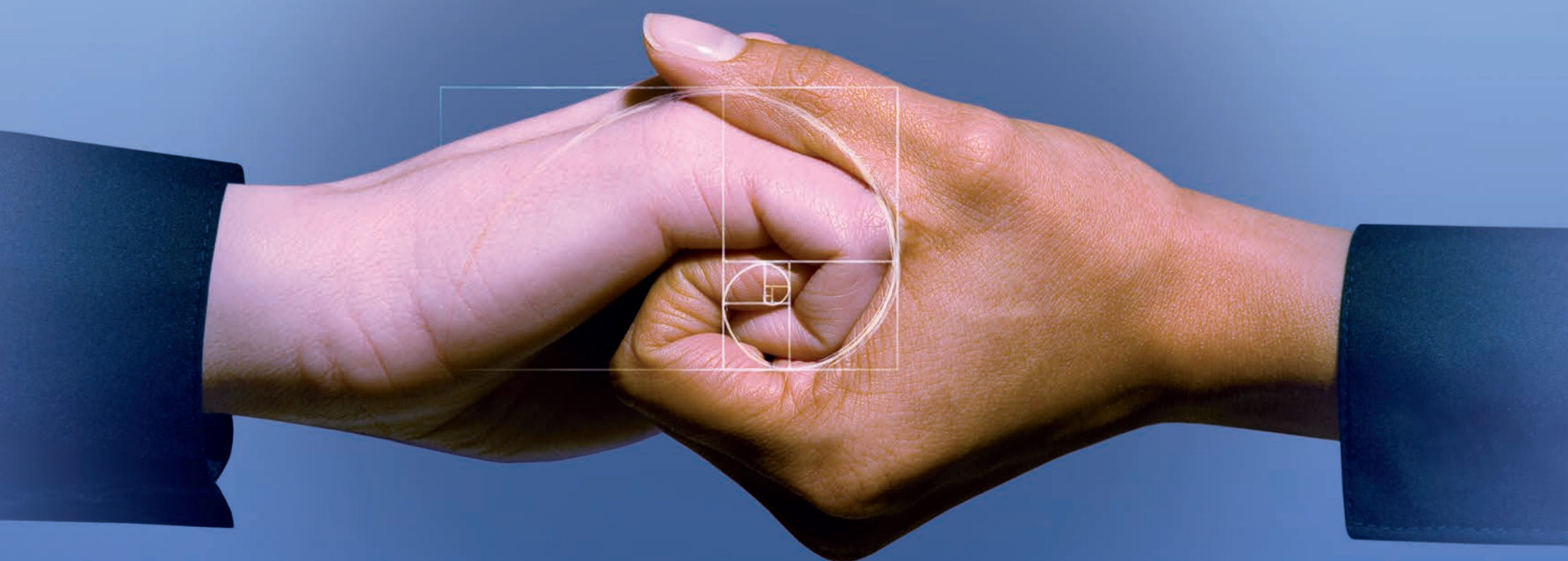


ГЛЮКОФАЖ XR

метформін пролонгованої дії



ВПЕВНЕНІСТЬ • НАДІЙНІСТЬ • ДОВІРА



Ефективний контроль рівня глюкози крові протягом доби¹



Краща переносимість у порівнянні зі звичайною формою метформіну²



Зручність застосування — 1 раз на добу³



Незабаром в новому дозуванні

1. Bailey CJ. Antidiabetic Drugs. Br J Cardiol 2000;7:350-360. 2. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA. Gastrointestinal Tolerability of Extended-Release Metformin Tablets (Glucophage® XR) Compared to Immediate-Release Metformin Tablets (Glucophage®) — Results of A Retrospective Cohort Study. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR.

Діюча речовина. Metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Табл., вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Код АТС А10ВА02. **Показання для застосування.** Цукровий діабет 2 типу у дорослих при неефективності дієтотерапії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння), як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном. **Фармакологічні властивості.** Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до розвитку гіпоглікемії. Метформін діє 3 шляхами: пригнічує вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогенолізу та глікогенолізу; поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок підвищення чутливості до інсуліну; уповільнює всмоктування глюкози у кишечнику. **Побічні реакції.** Нудота, блювання, порушення смаку, «металевий» присмак у роті, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі. Повільне збільшення дози знижує побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту. Дуже рідко: лактатацидоз. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** №UA/3994/02/01 від 18.05.13. **Виробник.** Мерк Санте с.а.с., Франція. **Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

M. Malek, R. Aghili, Z. Emami, M.E. Khamseh

Риск рака при сахарном диабете: влияние метформина

Рак является второй по частоте причиной смерти. Связь между сахарным диабетом (СД) – высокозатратным заболеванием с растущей распространенностью – и раком представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. Установлено, что наличие СД ассоциируется с повышением общей смертности и смертности от рака. Наиболее вероятными причинами этого увеличения считают связанные с диабетом сопутствующие заболевания, ухудшение ответа на лечение рака и избыточную смертность, ассоциированную с диабетом. Но хотя диабет, по всей видимости, является фактором риска развития онкопатологии и повышенной смертности от рака, несколько аспектов, таких как продолжительность диабета, потребность в комбинированной фармакотерапии СД и наличие сопутствующих заболеваний, затрудняют оценку влияния противодиабетических препаратов на риск развития рака и смертность от него. Данный обзор посвящен анализу современных сведений о влиянии препарата первой линии терапии СД 2 типа – метформина – на риск развития, течение онкологических заболеваний и эффективность их лечения.

Диабет и рак

По данным литературы, распространенность СД у лиц с недавно выявленным онкологическим заболеванием составляет от 8 до 18%. Метаанализ Noto et al. (2011), включивший 12 когортных исследований, продемонстрировал достоверное повышение общего риска развития рака всех локализаций у больных СД (отношение рисков 1,10; 95% доверительный интервал 1,04-1,17). Повышенный риск наблюдался как у мужчин (ОР 1,14; ДИ 1,06-1,23), так и у женщин (ОР 1,18; ДИ 1,08-1,28).

Во многих систематических обзорах и метаанализах было также показано повышение заболеваемости злокачественными новообразованиями отдельных органов. Deng et al. (2012), проанализировав результаты восьми исследований типа «случай-контроль» и 16 когортных исследований, сообщили о повышении частоты колоректального рака у пациентов с СД на 26% (без гетерогенности включенных в анализ исследований; $p=0,296$). Jiang et al. (2011) в систематическом обзоре 41 когортного исследования также показали рост заболеваемости колоректальным раком у больных СД (ОР 1,27; 95% ДИ 1,21-1,34). По данным Deng et al., частота колоректального рака была одинаковой у мужчин и женщин с СД. В еще одном метаанализе (Kramer et al., 2012) также не было выявлено влияния пола на заболеваемость пациентов с СД колоректальным раком (ОР 1,25 с 95% ДИ 1,19-1,14 у мужчин и ОР 1,34 с 95% ДИ 1,22-1,47 у женщин), хотя была отмечена значительная гетерогенность включенных в обзор исследований ($p=0,002$; $I^2=48,4\%$).

Что касается рака грудной железы, то была показана более высокая частота этого заболевания у женщин с СД 2 типа (ОР 1,27; 95% ДИ 1,16-1,39), в то время как связь с СД 1 типа не была установлена (ОР 1,00; 95% ДИ 0,74-1,3). Риск рака грудной железы при СД 2 типа был несколько ниже в проспективных (23%), чем в ретроспективных исследованиях (36%). С поправкой на индекс массы тела риск был более низким (16%) по сравнению с нескорректированным риском (33%) (Boyle et al., 2012). Другой метаанализ, включивший 38 исследований по изучению частоты рака грудной железы у женщин и 5 исследований, изучавших заболеваемость у мужчин, показал достоверное повышение риска у лиц обоих полов (ОР 1,24 с 95% ДИ 1,15-1,35 у женщин и ОР 1,40 с 95% ДИ 1,10-1,79 у мужчин) (Hardefeldt et al., 2012).

В двух метаанализах, включивших исследования «случай-контроль» и когортные исследования, было показано незначительное увеличение заболеваемости раком желудка у больных СД 2 типа (Tian

et al., 2012; Ge et al., 2011). При этом сообщалось, что риск, вероятно, зависит от пола. Так, у женщин с диабетом отмечено увеличение риска на 18% по сравнению с лицами без диабета, в то время как у мужчин с диабетом и без него риск был сопоставим (Tian et al., 2012).

Stevens et al. (2007) провели систематический обзор трех когортных исследований и шести исследований типа «случай-контроль», посвященных оценке риска развития рака поджелудочной железы у больных СД. Они показали, что относительный риск рака поджелудочной железы у лиц с СД 1 или у пациентов с дебютом СД в молодом возрасте значительно выше по сравнению с участниками без диабета (ОР 2,00; 95% ДИ 1,37-3,01). В метаанализе 35 когортных исследований (Ben et al., 2011) также был обнаружен повышенный риск развития рака поджелудочной железы при СД (ОР 1,94; 95% ДИ 1,66-2,27), хотя имела место значительная неоднородность исследований ($p<0,001$, $I^2=93,6\%$). В этом метаанализе риск рака поджелудочной железы не зависел от индекса массы тела, потребления алкоголя и статуса курения.

Риск рака почки при СД был оценен в метаанализе (Larsson et al., 2011), включившем девять когортных исследований. Результаты показали повышение риска на 42%, хотя исследования были гетерогенными ($p<0,001$). Риск был выше у женщин (ОР 1,70; 95% ДИ 1,47-1,9), чем у мужчин (ОР 1,26; 95% ДИ 1,06-1,49). Поправка на индекс массы тела существенно ослабила взаимосвязь между СД и раком почки (ОР 1,12; 95% ДИ 0,99-1,27).

Имеющиеся сегодня данные о связи СД 2 типа и рака простаты противоречивы. Недавно проведенный метаанализ, включивший 29 когортных исследований и 16 исследований типа «случай-контроль», показал даже достоверную обратную корреляцию между ними (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80-0,92) (Bansal et al., 2013).

Наличие СД ассоциируется с повышением не только риска рака, но и смертности от онкопатологии, как общей, так и смертности от рака отдельных локализаций. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Noto et al. (2011), показал, что СД ассоциируется с повышенным относительным риском смертности от рака всех локализаций (ОР 1,16; 95% ДИ 1,03-1,30), причем связь была достоверной и у мужчин, и у женщин.

Смертность больных СД от колоректального рака оценена в систематическом обзоре и метаанализе когортных исследований Jiang et al. (2011). Авторы сообщили о связи СД с увеличением смертности от колоректального рака на 20%.

Смертность от рака желудка также оказалась выше у пациентов с СД по сравнению с лицами, не страдающими диабетом (ОР 1,29; 95% ДИ 1,04-1,59) (Tian et al., 2012).

Исходы рака грудной железы у больных СД были изучены в систематическом обзоре и метаанализе Peairs et al. (2011). Этот анализ показал повышение смертности пациентов с раком грудной железы на 49% при наличии у них СД. Кроме того, у больных диабетом рак выявлялся на более поздней стадии, а также у них была хуже переносимость химиотерапии.

Гиперинсулинемия и рак

Одним из наиболее вероятных объяснений связи между СД 2 типа и раком считается гиперинсулинемия, которая является следствием резистентности к инсулину периферических тканей. Важную роль в возникновении резистентности к инсулину и компенсаторной гиперинсулинемии играет ночной липолиз.

Инсулин может оказывать прямое и косвенное воздействие на опухолевые клетки. Прямой митогенный эффект инсулина на опухолевые клетки опосредован рецепторами инсулина, которые экспрессируются клетками опухоли. В высоких же концентрациях инсулин способен активировать еще и рецепторы факторов роста, например, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1). Эти рецепторы также экспрессируются всеми опухолевыми клетками. Кроме того, инсулин может стимулировать синтез IGF1 и способствовать стероидогенезу. Также он оказывает ингибирующее действие на экспрессию глобулинов, связывающих половые гормоны. Таким образом, инсулин может опосредованно способствовать росту опухолевых клеток через повышение уровня циркулирующего в крови IGF1 и половых стероидов. В 2004 г. Renehan et al. выдвинули гипотезу о прямой связи инсулиноподобных факторов роста и белков, связывающих эти факторы, с риском развития рака. Некоторые исследования показали наличие связи между концентрацией циркулирующего в крови С-пептида, как маркера уровня инсулина, и риском развития рака ободочной и прямой кишки. Подобные результаты были получены и для рака грудной железы.

Таким образом, вероятными механизмами связи между гиперинсулинемией и риском рака являются:

- непосредственное стимулирование инсулином пролиферации опухолевых клеток;
- влияние инсулина на уровень циркулирующих в крови факторов роста и связывающих их белков;

- связывание инсулина со специфическими рецепторами факторов роста.

Была показана связь гиперинсулинемии не только с риском развития рака, но и с повышением смертности от него. Так, в исследовании Stemona был обнаружен более высокий риск смертности от рака в целом (ОР 1,62; 95% ДИ 1,19-2,20, $p<0,002$) и от рака желудочно-кишечного тракта в особенности (ОР 2,61; 95% ДИ 1,73-3,94; $p<0,0001$) (Perseghin et al., 2012). При этом влияние гиперинсулинемии на смертность от рака не зависело от наличия диабета, ожирения и метаболического синдрома.

Согласно результатам исследования (Berstein et al., 2004) гиперинсулинемия ассоциировалась с более агрессивным течением высоко или умеренно дифференцированной аденокарциномы эндометрия.

Метформин и рак

Историческая справка

Galega officinalis (французская сирень, козья рута) – растение, из которого были выделены бигуаниды.

В Древнем Египте и средневековой Европе это растение использовали для облегчения полиурии. В 1920-х годах было установлено, что активным веществом *Galega officinalis* являются бигуаниды, а в 1950-х были разработаны лекарственные средства на их основе – метформин, фенформин и буформин, которые стали использовать для лечения СД 2 типа. При применении двух последних, то есть фенформина и буформина, обнаружилась проблема токсичности, а именно высокий риск развития молочнокислого ацидоза. В связи с этим они были выведены с рынка в 1970-х годах. Однако метформин оказался безопасным и был признан одним из самых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения СД 2 типа. В Великобритании он получил одобрение для терапии гипергликемии еще в 1958 г., а три десятилетия спустя был одобрен и в США. Так началась «новая жизнь старого препарата».

Роль бигуанидов в метаболической иммунотерапии и метаболической реабилитации открыла новое окно в будущее – использование метформина помимо диабета.

Механизм действия метформина

Аденозинмонофосфаткиназа (АМРК) – фермент, расположенный в цитоплазме клетки, контролирующей ее энергетический баланс и принимающий участие в регуляции обмена веществ. В1-киназа печени (LKB1) – продукт гена-супрессора опухоли, предупреждающий опухолевую трансформацию клеток. АМРК активируется при увеличении внутриклеточного уровня аденозинмонофосфата. Фосфорилирование каталитической субъединицы АМРК происходит в присутствии LKB1. В свою очередь активация АМРК приводит к ингибированию сигнального пути mTOR и посредством этого подавляет глюконеогенез в печени, синтез белка и пролиферацию клеток.

Метформин оказывает косвенное (инсулинозависимое) и прямое (инсулиннезависимое) действие на клеточном уровне. Прямое воздействие опосредовано активацией АМРК и подавлением сигнального пути mTOR, что ведет к ингибированию глюконеогенеза в печени, усилению поглощения глюкозы в периферических тканях, подавлению синтеза белка и пролиферации раковых клеток. Косвенные эффекты метформина обусловлены его сахароснижающим действием и последующим снижением

Продолжение на стр. 14.

M. Malek, R. Aghili, Z. Emami, M.E. Khamseh

Риск рака при сахарном diabете: влияние метформина

Продолжение. Начало на стр. 13.

уровня циркулирующего в крови инсулина. А инсулин, как уже отмечалось, обладает митогенной активностью и теоретически может оказывать стимулирующее действие на рост опухолевых клеток.

Хотя были описаны различные противораковые эффекты метформина, основным сегодня считается подавление сигнального пути mTOR.

Предполагаемые противораковые эффекты метформина:

- активация сигнального пути LKB1/AMPK;
- индукция остановки клеточного цикла и/или апоптоза;
- ингибирование синтеза белка;
- снижение уровня циркулирующего в крови инсулина;
- активация иммунной системы;
- эрадикация раковых стволовых клеток;
- снижение уровня IGF1, инсулина и подавление HER2*-опосредованного сигналинга;
- ингибирование ангиогенеза.

*HER2 – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2.

Влияние метформина на риск развития рака и смертность от него

Метформин является препаратом выбора для лечения СД 2 типа. Это безопасный препарат, а его стоимость очень низка. Поэтому он остается одним из наиболее широко используемых лекарств в мире (Monami et al., 2009).

В дополнение ко всем преимуществам метформина для него была показана способность ингибировать рост раковых клеток in vitro. Hirsch et al. (2009) объяснили, что метформин избирательно убивает раковые стволовые клетки и блокирует рост опухоли. Они также наблюдали синергическое действие метформина с химиотерапевтическими препаратами относительно уменьшения массы опухоли и продления ремиссии у мышей в эксперименте. Они показали, что комбинированное лечение метформином и доксорубицином может индуцировать ремиссию, которая поддерживается минимум в течение 60 дней после прекращения терапии. У мышей, которым вводили только доксорубин, рецидив роста опухоли наблюдали уже через 20 дней после прекращения лечения.

Метаанализы исследований по изучению влияния метформина на риск онкопатологии у больных СД показали снижение общего риска рака и смертности от него примерно на треть у пациентов, получавших метформин, по сравнению с теми, кто принимал другие противодиабетические препараты (Peairs et al., 2011; DeCensi et al., 2010). Кроме того, относительный риск рака отдельных локализаций также был ниже в группе метформина: 0,68 (95% ДИ 0,53-0,88) – для колоректального рака, 0,2 (95% ДИ 0,07-0,59) – для рака печени и 0,67 (95% ДИ 0,45-0,99) – для рака легких.

Потенциальная роль метформина как средства химиопрофилактики рака печени отчетливо продемонстрирована в недавнем метаанализе (Zhang et al., 2012). Исследование показало, что

у больных СД 2 типа прием метформина ассоциируется с сокращением риска развития рака печени на 62% и гепатоцеллюлярной карциномы на 70%.

Тот факт, что снижение риска развития рака варьирует в зависимости от его локализации, может быть следствием разницы в механизмах канцерогенеза. Рост эпителиальных злокачественных опухолей, таких как рак толстой кишки, поджелудочной и грудной желез, усиливается на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии.

Приведенные данные свидетельствуют в пользу противоракового действия метформина, особенно по той причине, что анализ основывался на результатах больших популяционных исследований, проведенных в разных странах, в том числе с участием жителей Азии, которые, как правило, имеют нормальную массу тела и инсулинопению (Noto et al., 2010).

Хотя метаанализы обсервационных исследований показывают снижение риска рака примерно на треть у лиц, получавших метформин, результаты недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) не поддерживают эту концепцию (Stevens et al., 2012). В этот метаанализ были включены данные об онкологической заболеваемости из 11 РКИ и сведения об общей смертности из 13 РКИ. Объединенный относительный риск развития рака у пациентов, рандомизированных для лечения метформином, был сопоставим с таковым в группах сравнения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,82-1,28, I²=15%). Объединенный относительный риск смерти от любой причины в группе метформина составил 0,94 (95% ДИ 0,79-1,12).

Анализы исследований, сравнивавших метформин с плацебо или стандартной терапией, и испытаний длительностью более года не показали преимуществ метформина. Однако достоверные интервалы были широкими, при этом отмечалась высокая гетерогенность испытаний с точки зрения групп сравнения. Кроме того, не было достаточно данных для оценки конечных точек по отдельным формам рака. Еще одним важным ограничением был короткий период наблюдения (в среднем 4,1 года). В большинстве обсервационных исследований положительный эффект метформина по снижению риска рака становился очевиден, когда препарат применяли более пяти лет (DeCensi et al., 2010). Ну и поскольку большинство пациентов с диабетом нуждаются сразу в нескольких сахароснижающих средствах для оптимального метаболического контроля, возможность взаимодействия с другими препаратами является серьезным препятствием для оценки риска развития рака при применении отдельных препаратов, как в обсервационных, так и в клинических исследованиях.

Влияние сахароснижающих препаратов на риск развития рака и смертность от него

Хотя диабет, по всей видимости, является фактором риска развития некоторых видов рака и связан с повышенным риском смерти от него, влияние интенсивного контроля гликемии на

риск онкопатологии и ее исходы остается спорным вопросом. Большинство доказательств о связи между гликемическим контролем и исходами рака получены в эпидемиологических исследованиях, для которых характерен существенный риск ошибки. Несколько факторов, таких как продолжительность диабета, необходимость комбинированного лекарственного лечения для достижения метаболического контроля и наличие сопутствующих диабету заболеваний, затрудняют оценку влияния сахароснижающей терапии на риск развития рака и смертность от него.

Одно клиническое ретроспективное исследование было посвящено оценке частоты достижения полной регрессии опухоли у женщин с раком грудной железы на ранней стадии. В исследовании принимали участие пациентки с диабетом, получавшие метформин или другие сахароснижающие препараты, а также контрольная группа женщин без СД. Частота достижения полной регрессии составила 24% в группе метформина, 8% в группе других сахароснижающих препаратов и 16% в группе контроля (Hanchate et al., 2010; Jiralerspong et al., 2009).

Другие исследования показали подобный эффект метформина у больных СД с немелкоклеточным раком легких и колоректальным раком (Tan et al., 2011; Lee et al., 2011). Хотя не было показано существенного повышения безрецидивной выживаемости за 3 года.

В исследовании типа «случай-контроль» (Evans et al., 2005) было показано, что метформин связан со снижением общего риска развития рака.

В одной из ветвей исследования UKPDS сравнивали интенсивное сахароснижающее лечение на основе метформина и диетотерапию у пациентов с СД 2 типа и избыточным весом. Был показан благоприятный эффект метформина на смертность от рака (Johnson et al., 2011). Но нужно уточнить, что размер выборки в этом исследовании был небольшим.

Эпидемиологическое исследование (Bowker et al., 2006) показало, что применение метформина ассоциировалось с более низким риском смертности, связанной с раком, по сравнению с лечением препаратами сульфонилмочевины.

Метаанализ семнадцати обсервационных исследований был посвящен оценке общего риска развития рака и рака отдельных локализаций у пациентов с СД 2 типа при применении метформина и препаратов сульфонилмочевины (Soganna et al., 2012). Он показал, что прием метформина ассоциируется со значительным снижением общего риска развития рака (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54-0,7), хотя исследования, включенные в анализ, были неоднородны. Кроме того, применение метформина не оказывало существенного влияния на частоту развития отдельных видов рака, например, простаты и грудной железы, за исключением колоректального рака.

В исследовании Cuttler et al. (2009) была проведена оценка риска рака в зависимости от применяемой терапии СД. Было показано очень значительное снижение риска при монотерапии метформином по сравнению с монотерапией препаратами сульфонилмочевины, комбинацией производных сульфонилмочевины и метформина, а также инсулинотерапией. Риск при применении инсулиновых секретогогов был таким же, как при лечении инсулином. Однако следует учитывать вероятность того, что пациенты на комбинированном лечении или инсулинотерапии имели более продолжительный анамнез диабета,

чем получавшие пероральную монотерапию.

В недавнем большом популяционном исследовании (Ruiter et al., 2012) более низкий риск развития рака в целом и некоторых отдельных форм рака был продемонстрирован у больных, получавших метформин, по сравнению с теми, кто принимал препараты сульфонилмочевины. У обеих групп отмечалась сопоставимая продолжительность диабета. Однако причины смерти пациентов в этом исследовании не были выяснены, поэтому не было возможности сравнить влияние препаратов на риск смерти от рака.

Данные, полученные в рандомизированных клинических испытаниях, отличаются от результатов обсервационных исследований. Home et al. (2010) обобщили сведения о частоте развития злокачественных новообразований как нежелательных явлений в исследованиях ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) и RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes). Результаты показали, что метформин не имеет преимуществ по сравнению с розиглитазоном с точки зрения защиты от рака, хотя есть вероятность того, что препараты сульфонилмочевины могут уступать первым двум препаратам. При этом следует подчеркнуть, что количество злокачественных опухолей было очень небольшим в этих испытаниях, а также учесть, что использование инсулина для долгосрочного контроля уровня глюкозы крови могло отразиться на различиях между препаратами.

Таким образом, можно сделать вывод, что метформин является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения СД 2 типа и характеризуется при этом низкой стоимостью. Имеющихся сегодня доказательств недостаточно для того, чтобы подтвердить противораковое действие метформина. Защитный эффект метформина может проявиться при более длительном наблюдении пациентов или в определенных группах лечения, например, у больных, получающих инсулин. Для подтверждения гипотезы о том, что метформин оказывает противораковый эффект, необходимы долгосрочные рандомизированные клинические исследования, специально спланированные для оценки влияния метформина на риск развития рака.

Ключевые положения

СД 2 типа ассоциируется с повышенным риском развития рака.

СД 1 типа связан с раком поджелудочной железы.

Наличие диабета повышает риск смерти от любой причины и риск смерти от рака.

Результаты обсервационных исследований подтверждают гипотезу о том, что метформин обладает противораковым действием.

Рандомизированные контролируемые клинические испытания не дали убедительных доказательств в поддержку гипотезы о защитном эффекте метформина в отношении заболеваемости раком и смертности от него.

Необходимы долгосрочные РКИ, спланированные непосредственно для оценки эффекта метформина на риск рака и смертности от него.

Список литературы находится в редакции.

ISSN Endocrinol. 2013 Sep 24; 2013: 636927. eCollection 2013.

Сокращенный перевод с англ. Натальи Мищенко

