

Применение метформина в педиатрии

Use of Metformin in Pediatric Patients. Marsia L. Buck, Pharm. D., FCCP. A Monthly Newsletter for Health Care Professionals from the Children's Medical Center at The University of Virginia. Pediatric pharmacotherapy 2004; 10: 7.

Метформин разрешен FDA (Food and Drug Administration) для применения у взрослых с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с 1994 года. С тех пор он стал одним из наиболее широко применяемых препаратов при СД-2. С декабря 2000 года FDA одобрила использование метформина у детей в возрасте 10 лет и старше, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Применение у детей:

Впервые эффективность метформина была продемонстрирована у детей с факторами риска развития СД-2: гиперинсулинемией и наследственной предрасположенностью к заболеванию. В 2001 году Freemark M. и Bursey D. провели плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовало 29 подростков с ожирением (12–19 лет) и известными факторами риска развития СД. Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², уровень инсулина более 15 мкЕд/мл, гликированный гемоглобин HbA1c менее 6% и наследственную предрасположенность к СД. Пациенты получали метформин 500 мг 2 раза в день или плацебо в течение 6 месяцев. В группе применения метформина отмечалось снижение ИМТ на 1.3%, а в группе плацебо увеличение на 2.3% по сравнению с исходным. На фоне применения метформина отмечалось снижение уровня глюкозы (с 84.9 до 75.1 мг%) и инсулина натощак (с 31.3 до 19.3 мкЕд/мл), в группе плацебо уровень глюкозы крови незначительно повысился, инсулина не изменился. Динамики содержания липидов, лактата, HbA1c ни у одного больного отмечено не было. Авторы заключили, что метформин может применяться в сочетании с диетой и физической нагрузкой у подростков с факторами риска СД-2.

Результаты проведенного Jones K. с соавт. плацебоконтролируемого исследования показали эффективность метформина у 82 детей (8–16 лет) с сахарным диабетом 2 типа. Метформин назначался в течение 16 недель по 500 мг дважды в день с постепенным увеличением дозы до 2000 мг/день. На фоне лечения метформином отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы в среднем на 2.4 ммоль/л у подростков, принимавших метформин и повышение на 1.2 ммоль/л в группе плацебо. Уровень гликированного гемоглобина был ниже в группе принимавших метформин по сравнению с плацебо (7.5% против 8.6%).

В исследовании по изучению эффективности комбинации метформина с гибенкламидом участ-

вовало 167 детей (9–16 лет) в течение 26 недель. Преимущество комбинированного лечения перед монотерапией метформином показано не было.

Был проведен также ряд исследований по изучению возможности применения метформина в качестве вспомогательной терапии у подростков с СД 1 типа. Так в 2002 году Gomez R. и соавт. в течение 6 месяцев исследовали эффективность метформина у 10 подростков и молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. Метформин назначался в начальной дозе 250 мг дважды в день с увеличением до 2500 мг/день. В целях предупреждения развития гипогликемий дозы вводимого инсулина были снижены. У 7 пациентов отмечалось значимое снижение HbA1c; динамики со стороны ИМТ, уровней липидов ни в одном случае отмечено не было. В 2003 году опубликованы результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности метформина с участием 53 подростков с СД-1 в течение 3-х месяцев. Оба исследования продемонстрировали значимое снижение гликированного гемоглобина, в среднем на 0.6–0.9% у детей, принимающих комбинированное лечение, в отличие от группы плацебо. Дозы вводимого инсулина были ниже в группе метформина. Эффективность применения метформина была выше у пациентов с исходно сниженной чувствительностью к инсулину. Авторы исследований заключили, что метформин может применяться при сахарном диабете 1 типа в качестве дополнения к инсулину.

Имеются сообщения об использовании метформина у подростков и взрослых с нормогликемией с целью стабилизации или снижения массы тела. Кау J. и соавт. показали улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение массы жировой ткани, снижение уровней лептина, холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот плазмы у 12 подростков с ожирением и гиперинсулинемией на фоне приема метформина по 850 мг дважды в день в сочетании с низкокалорийной диетой в течение 8 недель.

В исследовании Morrison J. и соавт. при применении метформина в дозе 500 мг 3 раза в день у 19 подростков (10–18 лет), получавших психотропные препараты, в среднем масса тела снизилась на 2.93 кг и ИМТ на 2.22 кг/м².

В литературе имеются сообщения о применении метформина у девушек с синдромом поликистозных яичников. Так в открытом 6-ти месячном исследовании, проведенном Ibanez L. и соавт., назначение метформина 18 пациенткам с ановуляцией и без

ожирения, привело к нормализации менструального цикла и восстановлению у 78% пациенток овуляции.

Фармакокинетика:

Абсолютная биодоступность метформина составляет 50–60%. Метформин слабо связывается с белками и экскретируется неизмененным с мочой; не подвергается метаболизму в печени. Полупериод жизни у взрослых около 6 часов. У детей фармакокинетика препарата не отличается от взрослых.

Лекарственные взаимодействия:

Препараты, выделяемые почками, например такие как амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, ранидин, триамтерен, ванкомицин могут влиять на экскрецию метформина. Поэтому пациенты, получающие метформин в сочетании с подобными препаратами, должны находиться под наблюдением. Концентрация метформина в плазме также может повышаться при одновременном применении с циметидином, фуросемидом или нифедипином. Введение йодсодержащих контрастных веществ увеличивает у пациентов, получающих метформин, риск аккумуляции препарата и развития лактацидоза. В связи с этим рекомендуется прекращение приема метформина за 48 часов перед предшествующей процедурой и возобновление его приема при подтверждении нормальной функции почек.

Побочные эффекты:

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении метформина: тошнота (у 53% взрослых), рвота (6–25%), боли в животе или метеоризм (6–12%), астения (9%), диарея (6–9%) и головная боль (6%). Эти эффекты, как правило, преходящи. У 1–5% пациентов могут наблюдаться гипогликемия, миалгии, диспноэ, кожная сыпь, изменения ногтей, дискомфорт в грудной клетке, гриппоподобные симптомы и сердцебиения. Иссле-

дования у подростков показали сходные результаты. У пациентов с нарушениями функции почек, печени, дыхательной или сердечной недостаточностью потенциально может развиваться лактацидоз. Хотя вероятность развития лактацидоза низкая (0.03 случая на 1000 пациентов — год), однако смертность при его развитии довольно высока — около 50%. В связи с этим метформин противопоказан пациентам с вышеперечисленными нарушениями. Все пациенты, получающие метформин, при появлении общего недомогания, миалгий, затруднения дыхания, заторможенности, вялости и болей в животе, должны обязательно сообщать об этом врачу.

Дозировка и применение:

Метформин выпускается в таблетках по 500, 850 и 1000 мг. Имеются комбинированные препараты, содержащие глибенкламид и метформин (Глюкаванс). У детей от 10 до 16 лет стартовая доза метформина 500 мг в день. При отсутствии желаемого эффекта доза может быть увеличена до 2000 мг в день. Метформин принимается вместе с едой для уменьшения тошноты. У взрослых лечение начинают, обычно, с 500 мг 2 раза в день или 850 мг однократно, максимальная доза 2550 мг/день.

Заключение:

Метформин — препарат выбора при лечении подростков с сахарным диабетом 2 типа. Препарат назначаться в качестве вспомогательной терапии у детей с сахарным диабетом 1 типа. Кроме того, метформин может применяться и при других заболеваниях, включающих синдром поликистозных яичников, у пациентов, получающих психотропные препараты. Учитывая данные исследований, эффективность и безопасность длительного применения метформина у детей и подростков доказана.

Перевод К.А. Комшиловой

Литература

1. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107 (4):55.
2. Jones K L, Arslanian S, Peterkova V A, et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 89-94.
3. Gomez R, Mokhasi M H, Rao J, et al. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1147-51.
4. Ibanez L, Valls C, Ferrer A. et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3595-8.
5. Kay J P, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly adolescents. *Metabolism* 2001; 50: 1457-61.
6. Morrison J A, Cottingham E M, Barton B A. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychoactive drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 655-7.