

Вплив застосування метформіну на загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – сукупність прогресуючих легеневих хвороб запального генезу, що характеризуються блокадою дихальних шляхів. ХОЗЛ діагностують приблизно у 8-22% дорослих віком ≥40 років, загальна поширеність цих станів у світовій популяції становить 11,7%, тобто на ХОЗЛ хворіють приблизно 400 млн осіб. У 2015 р. ХОЗЛ було третьою за частотою причиною стандартизованої за віком смертності, зумовивши близько 3,2 летальних наслідків.

У зв'язку з наявністю активного запалення та застосуванням кортикостероїдів у високих дозах ХОЗЛ може підвищувати ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. ЦД діагностується в 1,6-16% пацієнтів з ХОЗЛ, причому поширеність діабету зростає паралельно з погіршенням функції легень. За статистичними даними Міжнародної федерації діабету, наразі на ЦД страждають 415 млн дорослих, до 2040 р. очікується зростання цього показника до 642 млн. Як хронічне захворювання з багатьма ускладненнями, ЦД зумовлює значне навантаження як на пацієнта, так і на суспільство. Приблизно в 10% осіб із ЦД діагностовано ХОЗЛ. ЦД 2 типу може погіршувати перебіг і прогноз ХОЗЛ шляхом безпосереднього несприятливого впливу гіперглікемії на функцію легень, вираженість запалення та схильність до бактеріальних інфекцій. Адекватний контроль рівня глюкози в крові дозволяє покращити прогноз ХОЗЛ.

Метформін зменшує концентрацію глюкози в крові шляхом підвищення інсулінстимульованого захоплення глюкози клітинами скелетних м'язів й адипоцитами, а також через зниження печінкової продукції глюкози, оскільки пригнічує глікогеногенез і глікогеноліз. На додачу до покращення метаболізму глюкози, метформін здатен гальмувати запальні процеси, зокрема в дихальній системі, шляхом активації аденозинмонофосфатасоціюваної протеїнкінази (АМПК). Крім того, метформін покращує антиоксидантний захист, зменшуючи оксидативний стрес. Дослідження дії метформіну в пацієнтів із ХОЗЛ продемонструвало, що препарат покращує стан здоров'я та силу дихальних м'язів у цього контингенту. Одне ретроспективне дослідження також виявило, що метформін здатен збільшувати форсовану життєву ємність легень. В індивідуалізованому лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу ХОЗЛ є надзвичайно важливим коморбідним станом, утім, вивченню поєднання зазначених хвороб присвячено вкрай мало клінічних досліджень. У зв'язку з цим метою роботи стало вивчити безпеку та вплив метформіну на довготерміновий прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ.

Методи

Це ретроспективне дослідження проводилося на основі національної бази даних медичного страхування та окремої її частини – когорти пацієнтів із ЦД. Амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ відносили до групи стабільних форм ХОЗЛ, натомість хворих, у яких діагноз ХОЗЛ було встановлено під час госпіталізації, в тому

числі до відділення невідкладної терапії, класифікували як учасників із загостреннями ХОЗЛ. Пацієнтами, які приймали метформін, вважалися особи, які вживали цей засіб протягом щонайменше 30 днів до включення в дослідження. Для стандартизації груп пацієнтів використовувалися параметри, що могли впливати на смертність (демографічні показники, коморбідні стани, застосування пероральних протидіабетичних препаратів тощо). Для чисельної оцінки супутніх хвороб застосовувався індекс коморбідності за Charlson, для оцінки тяжкості ЦД – індекс тяжкості ускладнень діабету DCSI. Для оцінки безпеки метформіну використовували визначення частоти розвитку метаболічного ацидозу.

Результати представлені у вигляді співвідношення ризиків (СР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для пацієнтів, які приймали метформін, у порівнянні з особами, які не отримували цей препарат. Окремо було виконано аналіз підгруп різної статі, віку (<65 років та ≥65 років), з різними індексами коморбідності та тяжкості ЦД, різною кількістю застосовуваних пероральних протидіабетичних засобів та різним анамнезом ін'єкцій інсуліну. Результати вважали достовірними за умови $p < 0,05$.

Результати

Після виключення осіб, які не відповідали критеріям дослідження, було проаналізовано дані 80 126 пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ і 35 614 пацієнтів із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ (з 01.01.2000 по 31.12.2012).

Після псевдорандомізації до когорти осіб із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ було включено по 19 505 осіб, які приймали / не приймали метформін. Групи були ідентичними за всіма значущими показниками. Середній вік учасників в обох групах становив 65,4 року, середня тривалість ЦД – 6,40±3,74 року для пацієнтів групи метформіну та 6,54±3,71 року для хворих, які не приймали цей препарат; середній час спостереження дорівнював 3,91±2,63 та 3,92±2,98 року відповідно. Протягом терміну спостереження у цій когорті померли 1326 (6,80%) пацієнтів, які приймали метформін, та 1609 (8,25%) хворих, які його не застосовували. Отже, смертність у групах становила 174 проти 211 випадків на 10 тис. пацієнто-років (табл.) і була достовірно нижчою в групі метформіну ($p < 0,0001$).

Різниця у виживаності між пацієнтами, які приймали / не приймали метформін, представлена на рисунку 1.

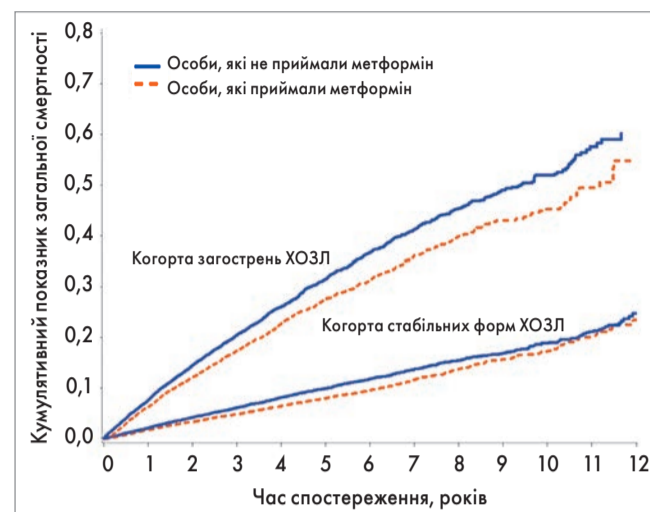


Рис. 1. Кумулятивні показники загальної смертності серед осіб із ЦД та ХОЗЛ (стабільні форми та загострення), які приймали / не приймали метформін

Примітка: представлено у вигляді кривих Каплана-Мейєра, $p < 0,0001$ в обох випадках.

У порівнянні з пацієнтами, які не приймали метформін, у хворих групи метформіну мав місце достовірно нижчий ризик як кардіоваскулярної (стандартизоване СР 0,78; 95% ДІ 0,59-1,03; $p=0,08$), так і некардіоваскулярної смерті (стандартизоване СР 0,86; 95% ДІ 0,79-0,94; $p=0,0008$).

Аналіз окремих підгруп когорти із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ виявив, що в пацієнтів, які приймали метформін, спостерігалися нижчі показники смертності в усіх статевих і вікових групах, ніж в осіб, які не отримували подібне лікування. Пацієнти групи метформіну, які приймали два протидіабетичні засоби чи підлягали інсулінотерапії, мали достовірно нижчий ризик смерті від усіх причин (рис. 2).

У когорту учасників із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ було включено по 7721 пацієнту, які приймали / не приймали метформін. Групи були ідентичними за всіма значущими показниками. Середній вік становив 71,8 року, середня тривалість ЦД – 5,67±3,73 року в групі метформіну та 5,75±3,56 року серед пацієнтів, які не застосовували цей засіб. Термін спостереження у групах дорівнював 3,19±2,41 та 3,17±2,65 року відповідно. Протягом зазначеного періоду в цій когорті померли 1567 (20,30%) пацієнтів, які приймали метформін, і 1865 (24,15%) хворих, які не застосовували цей препарат. Отже, смертність склала 635 проти 762 випадків на 10 тис. пацієнто-років (табл.) і була достовірно нижчою в групі метформіну ($p=0,002$). Різниця у виживаності представлена на рисунку 1. В ході аналізу причин смерті з'ясувалося, що в пацієнтів, які приймали метформін, ризик кардіоваскулярної смерті був достовірно нижчий, ніж у хворих, які не отримували цього препарату (стандартизоване СР 0,70; 95% ДІ 0,52-0,92; $p=0,01$). Аналіз окремих підгруп когорти продемонстрував, що пацієнти, які приймали метформін та >2 цукрознижувальних препаратів, характеризувалися істотно нижчим ризиком загальної смертності. Ця ж закономірність була відмічена для жінок, осіб віком ≥65 років і деяких інших підгруп (рис. 2).

Також було проведено оцінку безпеки використання метформіну. У когорті пацієнтів із ЦД і стабільними формами ХОЗЛ метаболічний ацидоз було зафіксовано в 70 (0,36%) осіб, які приймали метформін, і в 55 (0,28%) хворих, які його не приймали. Таким чином, поширеність цього стану становила 9,17 та 7,2 випадку на 10 тис. пацієнто-років відповідно, але різниця виявилася недостовірною (стандартизоване СР 1,34; 95% ДІ 0,91-1,97; $p=0,13$). У когорті учасників із ЦД та загостреннями ХОЗЛ

Таблиця. Загальна смертність і співвідношення ризиків смерті в групах стабільних форм ХОЗЛ і загострень ХОЗЛ

	Пацієнти, які не приймали метформін			Пацієнти, які приймали метформін			Нестандартизоване		Стандартизоване	
	Події	Пацієнто-роки	Частота	Події	Пацієнто-роки	Частота	СР (95% ДІ)	Р	СР (95% ДІ)	Р
Стабільні форми ХОЗЛ	1609	76 402	211	1326	76319	174	0,83 (0,77; 0,89)	<0,0001	0,84 (0,78; 0,91)	<0,0001
Загострення ХОЗЛ	1865	24 477	762	1567	24661	635	0,83 (0,78; 0,89)	<0,0001	0,89 (0,83; 0,96)	0,002

Примітки: поширеність показана на 10 тис. пацієнто-років; показники стандартизовані за статтю, віком, індексом коморбідності за Charlson, шкалою тяжкості ЦД DCSI, отримуваними ліками.

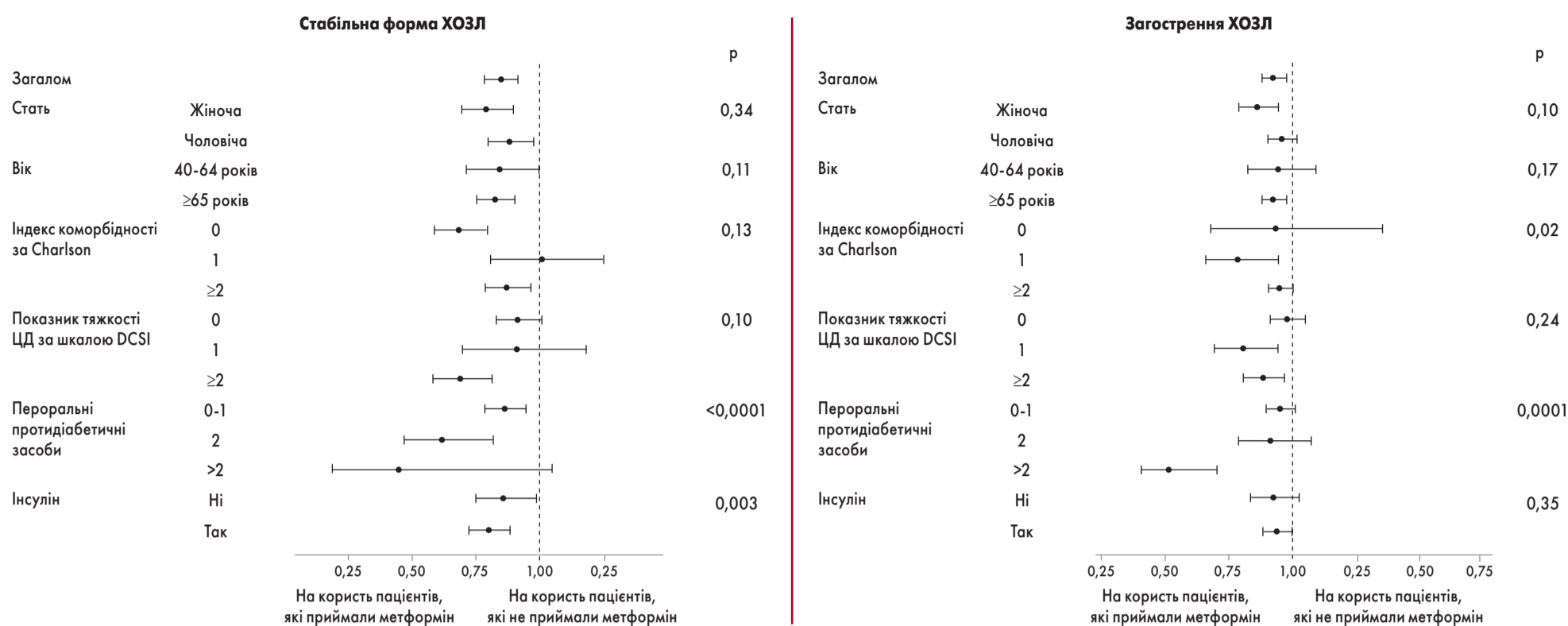


Рис. 2. Аналіз впливу метформіну на загальну смертність в окремих підгрупах когорти пацієнтів з ЦД 2 типу та ХОЗЛ (стабільні форми або загострення)

метаболічний ацидоз діагностувався в 106 (1,37%) учасників групи метформіну та в 94 (1,22%) пацієнтів, які його не приймали. Таким чином, поширеність ацидозу склала 43,0 та 38,4 випадку на 10 тис. пацієнто-років відповідно, проте різниця також не досягла рівня статистичної значимості (стандартизоване СР 1,21; 95% ДІ 0,89-1,63; $p=0,22$).

Обговорення

Наскільки відомо авторам, це найбільше дослідження, у якому порівнюються довготермінові ефекти застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Було показано, що застосування метформіну здатне достовірно зменшити ризик смерті з будь-яких причин у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Цей протекторний ефект зберігався незалежно від віку, статі, коморбідної патології, тяжкості ЦД та застосування інших протидіабетичних засобів. У когорті пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ пацієнти, які приймали метформін, мали істотно нижчий ризик некардіоваскулярної смерті в порівнянні з таким у хворих, які не використовували цього засобу. Натомість у когорті учасників із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ у групі метформіну відзначався достовірно нижчий ризик кардіоваскулярної смерті, ніж у хворих, які не приймали метформін.

Подібні результати було отримано й іншими авторами. Зокрема, С.Н. Tseng (2018) продемонстрував профілактичну дію метформіну щодо розвитку ХОЗЛ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Ретроспективне обсерваційне дослідження А.В. Hitchings і співавт. (2015) за участю 144 пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ показало, що застосування метформіну асоціювалося з кращими показниками виживаності ($p=0,011$).

Зниження смертності серед пацієнтів, які приймали метформін, можна пояснити кількома ймовірними механізмами.

1. Метформін активує АМПК, унаслідок чого посилюється експресія транспортера глюкози типу 4 і, відповідно, збільшується захоплення глюкози, знижуються гіперглікемія й оксидативний стрес.

2. Метформін може реалізувати протизапальний ефект у дихальних шляхах та знижувати проникність респіраторного епітелію, локально зменшуючи бактеріальний ріст.

3. Метформін здатен індукувати продукцію адипонектину, який, своєю чергою, стимулює АМПК і запобігає накопиченню ліпідів, збільшуючи β -окислення вільних жирних кислот.

4. АМПК є медіатором туморсупресорної печінкової кінази-1, через індукцію якої метформін може забезпечувати протираковий ефект та протидіяти старінню.

5. Активізація АМПК може перепрограмувати метаболізм клітин, впливаючи на комплекс-1 рапаміцину й інші молекули, які регулюють ріст клітин та обмін речовин у них.

Аналіз окремих підгруп учасників показав, що в групі метформіну в пацієнтів із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ, які приймали 2 пероральні цукрознижувальні препарати або отримували інсулінотерапію, смертність від усіх причин була значно нижчою порівняно з відповідним показником в аналогічних хворих, які не вживали метформін. Це свідчить про те, що в пацієнтів зі стабільними формами ХОЗЛ, які приймають метформін, інтенсивний глікемічний контроль сприятливо впливає на виживаність. У когорті учасників із ЦД та загостреннями ХОЗЛ подібна закономірність була виявлена лише за умови прийому >2 пероральних протидіабетичних засобів, але не в групі інсулінотерапії. Це може означати, що в пацієнтів із ЦД та загостреннями ХОЗЛ надмірно інтенсивне лікування (інсулін) може підвищувати ризик смерті.

Це дослідження виявило, що застосування метформіну супроводжується тенденцією до зниження кардіоваскулярної смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ і достовірним зниженням кардіоваскулярної смертності у хворих на ЦД 2 типу із загостреннями ХОЗЛ. При аналізі окремих категорій кардіоваскулярної смертності з'ясувалося, що метформін найбільш виражено запобігає виникненню смерті від інсульту. Метформін знижував ризик некардіоваскулярної смерті в осіб із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ, але не в пацієнтів із загостреннями. В останніх функція легень значно погіршувалася, що супроводжувалося нижчими показниками виживаності. Імовірно, в таких випадках було занадто пізно для початку терапії метформіном.

ХОЗЛ є хронічним запальним захворюванням, більшість пацієнтів з ХОЗЛ – особи похилого віку. Отже, ХОЗЛ є хворобою, асоційованою зі старінням легень, перебіг якої пришвидшується екзогенним оксидативним стресом. Нещодавно було встановлено, що деякі молекули, які протидіють старінню, зокрема метформін, можуть надати нові можливості в лікуванні ХОЗЛ. Це дослідження демонструє, що застосування метформіну у хворих на ХОЗЛ здатне зменшити ризик смерті з будь-яких причин, тобто запобігти передчасному старінню легень і покращити виживаність у порівнянні

з відповідними показниками в пацієнтів, які не приймають метформін. Перешкоджаючи респіраторному окисненню в мітохондріях, метформін пригнічує глюконеогенез з деяких субстратів (лактат, піруват, гліцерин, амінокислоти).

За умов гіпоксичних станів (сепсис, застійна серцева недостатність, респіраторні захворювання, що супроводжуються гіпоксією) метформін збільшує ризик лактатацидозу. Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) та Британський національний формуляр рекомендують утримуватися від призначення метформіну при станах, асоційованих з гіпоксією. Ці поради обмежили клінічне застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Однак, незважаючи на широке застосування метформіну, повідомлено лише про рідкісні випадки лактатацидозу в пацієнтів з ХОЗЛ. Це дослідження показало, що застосування метформіну при стабільних формах та загостреннях ХОЗЛ не збільшувало ризик метаболічного ацидозу.

Проведене випробування має низку переваг, як-от масштабність, тривалий період спостереження, відповідність груп дослідження за віком, статтю, індексом коморбідності, тяжкістю ЦД, прийомом медикаментів тощо. Разом із тим є й кілька обмежень. По-перше, використана база даних не містила інформації стосовно сімейного анамнезу, індексу маси тіла, вживання алкоголю, куріння, рівня фізичного навантаження, які могли впливати на рівень смертності. По-друге, в базі даних були відсутні показники функції легень та оцінка симптомів ХОЗЛ, що не дозволило в повному обсязі оцінити тяжкість хвороби. Тяжкість ЦД також не підлягала достовірній оцінці у зв'язку з відсутністю даних щодо глікованого гемоглобіну, рівня глюкози, ліпідного профілю, функції нирок. По-третє, для визначення причин смерті застосовувався основний діагноз останньої госпіталізації, що дещо зменшує точність.

Висновки

У цьому масштабному популяційному когортному дослідженні застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ знижувало ризик загальної смертності, не збільшуючи імовірність метаболічного ацидозу.

Yen F.-S., Chen W., Wei J.C.-C. et al. Effects of metformin use on total mortality in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease: A matched-subject design. 2018 PLoS ONE 13 (10): e0204859.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук