

Эффективность применения метформина у пациентов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы

За 60 лет клинического применения метформина взгляды на его эффективность и безопасность при патологии сердца и почек претерпели существенные изменения. Для обсуждения наиболее актуальных исследований этой проблемы 18 сентября в рамках 55-го ежегодного съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в г. Барселоне (Испания) был проведен научно-практический симпозиум «Метформин: сердце и почки».



Профессор Ian Campbell (Сент-Эндрюсский университет, Великобритания) в своем выступлении основное внимание уделил истории изучения метформина. Первое его применение в клинической практике состоялось в 1957 г. Спустя 30 лет внимание к этому препарату среди медицинского сообщества стремительно возросло. В 1995 г. метформин получил одобрение Агентства по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

Наиболее знаковым событием в понимании эффективности метформина в лечении сахарного диабета (СД) стало обсуждение результатов проспективного исследования UKPDS в 1998 г. После 20 лет наблюдения подтвердилось снижение заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии метформином. Так, было выявлено снижение смертности вследствие СД на 42%, общей смертности – на 36%, а также частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) – на 39%. Не менее важными стали результаты постинтервенционного мониторинга исследования UKPDS, опубликованные в 2007 г. в авторитетном издании NEJM (The New England Journal of Medicine), позволившие сделать вывод, что снижение общей смертности (на 30%) и частоты развития ИМ (на 33%) наблюдается в течение 10 лет после длительной терапии метформином. Таким образом, положительные эффекты препарата относительно выживаемости и профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений сохраняются даже после его отмены.

Метформин вошел в клинические руководства таких организаций, как Международная федерация диабета (IDF), Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Национальный институт качества медицинской помощи Великобритании (NICE). Сегодня метформин одобрен в 54 странах мира для терапии предиабета, продолжают также исследования эффективности препарата при онкологических заболеваниях.



Профессор John Petrie (Университет Глазго, Великобритания) провел обзор данных доказательной медицины о влиянии метформина на прогрессирование атеросклероза (АС). По словам профессора, в исследовании UKPDS особого внимания заслуживает воздействие препарата на частоту больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, внезапной смерти, стенокардии, инсульта и патологии периферических сосудов). Так, согласно результатам указанной научной работы общее снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий на фоне применения метформина по сравнению со стандартной терапией составило 30%. В 2017 г. были представлены результаты метаанализа, в ходе которого изучалась вся доступная информация об эффектах метформина при сердечно-сосудистой патологии. В этой работе также отмечалась тенденция к снижению частоты развития ИМ у пациентов, получавших метформин (Griffin S.J. et al., 2017).

В 2018 г. был осуществлен обзор данных о влиянии метформина на прогрессирование АС. Согласно результатам обзора метформин в отношении факторов риска АС проявляет такие эффекты:

- снижение уровней нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в циркулирующей крови и атеросклеротической бляшке у пациентов с СД 2 типа;

- снижение уровней С-реактивного белка;
- подавление агрегации тромбоцитов;
- повышение уровня клеток – предшественниц эндотелиоцитов.

В ряде включенных в обзор исследований также отмечалось, что метформин способен оказывать влияние на клетки сосудов благодаря действию следующих механизмов:

- активация АМФ-активируемой протеинкиназы;
- повышение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота в клетках сосудов;
- подавление апоптоза;
- замедление утолщения комплекса интима-медиа (КИМ);
- подавление старения эндотелиальных клеток;
- ингибирование поглощения макрофагами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов;
- снижение биогенеза в митохондриях.

Все эти эффекты применения метформина в конечном счете способны приводить к замедлению прогрессирования АС в коронарных артериях и сосудах нижних конечностей. Показано также, что применение метформина ассоциируется с более низкой частотой ампутаций, снижением прогрессирования почечной недостаточности, положительным влиянием на регулируемый глицирилом тринитратом функцию сосудов у пациентов с СД

Справка «ЗУ»

На фармацевтическом рынке Украины метформин представлен препаратом Глюкофаж. Препарат выпускается в таблетированной форме в дозировках по 500, 850 и 1000 мг в одной таблетке. Зарегистрирован также таблетированный метформин с пролонгированным высвобождением Глюкофаж XR в дозировке по 500 и 1000 мг. Оба лекарственных средства производятся фармацевтической компанией Мерк Санте (Франция).

2 типа (Jenkins A.J. et al., 2018). Изучалось также влияние метформина на микроваскулярную функцию и толерантность к физическим нагрузкам у женщин со стенокардией и нормальной функцией коронарных артерий. Результаты лазерной доплерографии продемонстрировали выраженное положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациенток, получавших метформин (Jadhav S. et al., 2006).

В международном многоцентровом исследовании REMOVAL (2017) изучались эффекты метформина у 500 пациентов с СД 1 типа. Исследование проводилось в клинических центрах Англии, Шотландии, Дании, Нидерландов, Австралии и США. Критериями включения были возраст ≥ 40 лет, СД 1 типа, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7\%$ и наличие 3 из 10 факторов сердечно-сосудистого риска. Участников рандомизировали для получения метформина (с титрацией дозы до 1000 мг) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки рассматривалось утолщение КИМ каротидных артерий. Результаты исследования не показали статистически значимых отличий между группами, хотя и позволили говорить о важной роли метформина в менеджменте сердечно-сосудистого риска. Однако в ретроспективном анализе исследования REMOVAL в подгруппах, проведенном Timmons и соавт., выявлено статистически достоверное замедление утолщения КИМ каротидных артерий у некурящих пациентов. Что же касается курящих участников исследования, статистически значимой разницы в толщине КИМ не наблюдалось, что может указывать на отрицательное воздействие курения на лейотропные эффекты метформина.

Изучение эффектов метформина при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) изучалось в исследовании MET-REMODEL (2019). Популяцию исследования составили 68 пациентов с ишемической болезнью сердца, инсулинорезистентностью и/или предиабетом.

В качестве первичной конечной точки рассматривался индекс массы ЛЖ, оценивавшийся с помощью магнитно-резонансной томографии. После 12 мес терапии метформином в дозе 2000 мг было выявлено значительное снижение массы ЛЖ, офисного систолического артериального давления, массы тела и уровня оксидативного стресса по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Важно отметить, что по таким метаболическим показателям, как уровень HbA_{1c} , КИМ и уровень ЛПНП, у получавших метформин пациентов наблюдается стабильная положительная динамика по сравнению с плацебо. Нежелательные эффекты от применения препарата сводятся преимущественно к легким нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. На фоне терапии не наблюдается повышения риска гипогликемии или серьезных побочных эффектов (Petrie et al., 2017).



Темой доклада **профессора Peter Rossing (Копенгагенский университет, Дания)** стали эффективность и безопасность метформина при хронической болезни почек (ХБП). Результаты исследования UKPDS (1998) позволили сделать вывод, что контроль уровня глюкозы может отсрочить наступление ранних признаков ХБП. Однако влияние интенсивного снижения уровня глюкозы на дальнейшее прогрессирование патологии почек оставалось под вопросом в течение многих лет. В 2013 г. Perkovic и соавт. представили данные, согласно которым интенсивная сахароснижающая терапия приводит к достоверному снижению риска развития терминальной стадии ХБП на 65%.

Как известно, степень снижения функции почек необходимо учитывать при назначении практически любого антидиабетического препарата, включая метформин. Его назначение с целью контроля уровня глюкозы может обладать потенциальными положительными эффектами у пациентов с ХБП. Основной проблемой назначения метформина пациентам с ХБП является риск развития лактоацидоза. До недавнего времени в вопросе потенциального риска и пользы от применения метформина при ХБП существовала неопределенность. В клиническом руководстве по ведению пациентов с диабетом и ХБП, опубликованном в журнале NDT (Nephrology Dialysis Transplantation) в 2015 г., поддерживалось назначение метформина при тяжелых стадиях заболевания и даже при гемодиализе, при условии коррекции дозы. Приблизительно до 2016 г., согласно европейским нормативным документам, от использования этого препарата следовало отказываться при показателе скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин. Впоследствии метформин был одобрен для применения Европейским медицинским агентством у пациентов с СКФ 30-60 мл/мин.

Чтобы определить реальное соотношение риска и пользы от назначения метформина при ХБП в 2018 г. было проведено 3 рандомизированных исследования. В них изучались: эффективность титрации дозы препарата ($n=78$), фармакодинамика и фармакокинетика ($n=15$), а также проводился мониторинг риска развития лактоацидоза ($n=46$). Согласно результатам этого исследования при условии коррекции дозы метформин безопасен для применения у пациентов с ХБП средней или тяжелой степени и сохраняет свою эффективность (Lalau et al., 2018). Таким образом, применение метформина при тяжелой и среднетяжелой ХБП (СКФ 30-60 мл/мин) является безопасным и не приводит к развитию лактатацидоза.

В ряде исследований установлено, что метформин способен оказывать положительное влияние на функцию почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, что подтверждается экспериментальными данными, эпидемиологическими и небольшими клиническими исследованиями. Следовательно, назначение этого препарата следует считать обоснованным у пациентов с ХБП. При СКФ 45-60 мл/мин доза препарата может составлять 1000+500 мг/сут, 30-45 мл/мин – 500+500 мг/сут.

Подготовил Игорь Кравченко

UA-GLUC-PUB-102019-027

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

60
років
клінічного
досвіду



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. 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.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.