

Л.К. Соколова, к.м.н., ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

О чем нужно помнить, назначая метформин

Основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации больных сахарным диабетом (СД) 2 типа являются макрососудистые осложнения, связанные с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза. Это обусловлено тем, что на фоне имеющихся у больных СД 2 типа факторов риска развития атеросклероза (дислипидемия, висцеральное ожирение, нарушение выводящей системы крови, артериальная гипертензия) гипергликемия в значительной степени повышает риск развития острых сосудистых катастроф. Именно поэтому выбору сахароснижающего препарата, который обладал бы не только сахароснижающими, но и дополнительными свойствами в плане снижения сердечно-сосудистого риска, уделяется много внимания.

В апреле в Киеве проходил ежегодный IV образовательный курс Европейской ассоциации по изучению СД, где на практическом занятии, посвященном лечению сердечно-сосудистой патологии у больных СД, активно обсуждались вопросы выбора сахароснижающей терапии.

Сегодня при лечении СД 2 типа используются препараты, относящиеся к пяти фармакологическим группам с различным механизмом действия и профилем побочных эффектов, которые воздействуют на разные звенья его патогенеза и имеют разную степень кардиопротективных свойств. Пероральные противодиабетические средства могут быть подразделены на гипогликемизирующие (секретогены) и антигипергликемические препараты (бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, препараты, основой действия которых является инкретиновый эффект).

Метформин является одним из основных препаратов в современной терапии СД 2 типа. Его очевидное преимущество состоит в том, что, помимо антигипергликемического действия, этот препарат оказывает ряд важных эффектов, замедляющих темпы прогрессирования атеросклероза, — снижает концентрацию холестерина и триглицеридов (рис. 1), уменьшает уровень ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (ИАП-1), способствует снижению массы тела (рис. 2)

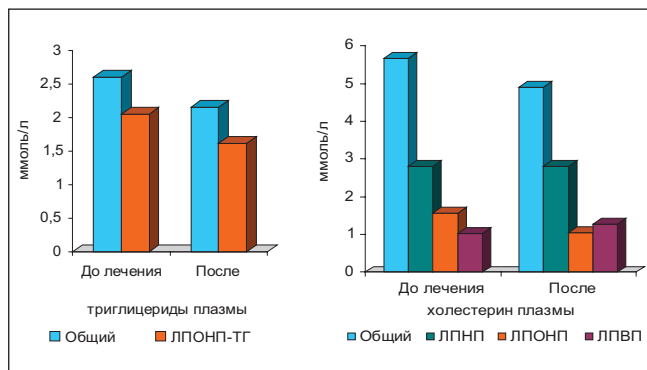


Рис. 1. Глюкофаж оказывает положительное влияние на липидные фракции крови

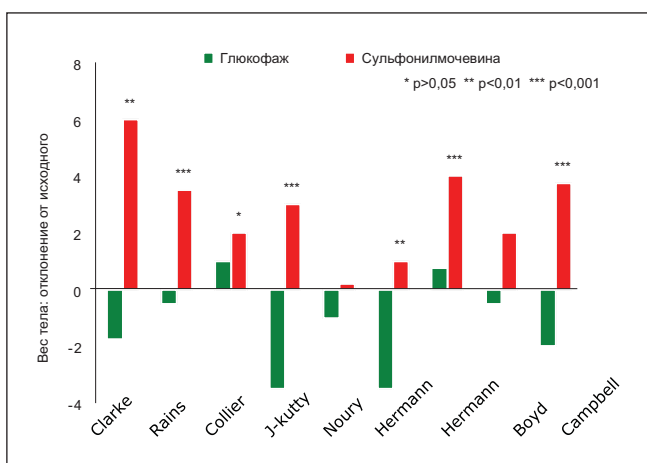


Рис. 2. Глюкофаж снижает массу тела в среднем на 4 кг (метаанализ)

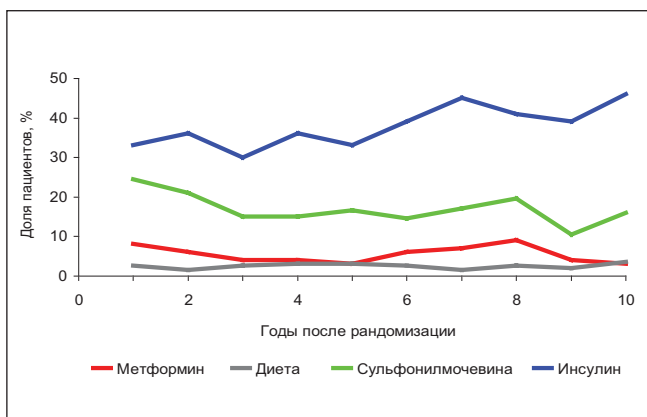


Рис. 3. Применение Глюкофажа не вызывает риска развития гипогликемий

и артериального давления. В отличие от препаратов сульфонилмочевин метформин редко вызывает гипогликемию (рис. 3), не усиливает гиперинсулинемию. Согласно современным рекомендациям эффективной дозой препарата является 2000 мг, однако, и это было подчеркнуто во время практического занятия, возможно применение и больших доз препарата — 2500 и 3000 мг.

Метформин имеет мало побочных эффектов, что также является одним из его преимуществ.

О чем же нужно помнить, назначая метформин? Единственным опасным побочным эффектом действия метформина является лактатацидоз, смертность при котором высока и составляет 45-50%. Лактатацидоз представляет собой угрожающее жизни состояние, развивающееся вследствие повышенной продукции или недостаточной утилизации лактата (при применении бигуанидов нарушается утилизация лактата), и является редким явлением. Так, риск его возникновения на фоне приема метформина составляет всего 3 случая на 100 тыс. пациентов за год лечения, что в 200 раз ниже риска развития фатальной гипогликемии на фоне применения препаратов сульфонилмочевин. Незначительное увеличение уровня лактата в крови не является опасным. Более того, наличие гиперлактатемии у получающих метформин пациентов еще не свидетельствует о ее взаимосвязи с приемом этого препарата. Еще в 60-70-х гг. прошлого века в экспериментальных моделях и клинических наблюдениях было показано, что СД сам по себе может предрасполагать к развитию гиперлактатемии. Уровень лактата в плазме крови повышается и при ожирении.

Большинство случаев лактатацидоза, описанных у получавших метформин пациентов, обусловлены несоблюдением противопоказаний к его применению. Наиболее частой причиной его развития было нарушение функции почек и печени, приводящее к кумуляции препарата и нарушению элиминации лактата. Таким образом, соблюдение противопоказаний к применению метформина практически исключает риск развития лактатацидоза.

На практическом занятии были обсуждены основные противопоказания и ограничения при приеме метформина. Главным противопоказанием является нарушение функции почек, так как при этом возможны кумуляция препарата в связи со снижением его элиминации и замедление почечного клиренса лактата. Метформин должен быть отменен за 2 дня перед проведением исследований с применением йодконтрастных веществ, поскольку они могут вызвать нарушение функции почек. При патологии печени (хронический и активный вирусный гепатит, цирроз, сопровождающиеся повышением уровня печеночных ферментов в 2,5 раза, в том числе алкогольная болезнь печени), гипоксических состояниях, наличии лактатацидоза в анамнезе и при хроническом алкоголизме от применения метформина также необходимо воздерживаться. Планируемое обширное хирургическое вмешательство является основанием для временной отмены метформина за 3-4 дня до операции. Кровоточивость во время операции способствует гипоксии и, следовательно, повышению уровня лактата, а снижение уровня ИАП-1 на фоне терапии метформином вызывает снижение фибринолитической активности и может повлиять на время кровотечения. Кроме того, метформин может усугубить возникающий после наркоза незначительный метаболический ацидоз. Пожилой возраст (старше 65 лет) требует тщательной оценки функции почек и исключения недостаточности кровообращения, но является ограничением к применению метформина только при снижении почечной функции и сердечной недостаточности II и III ст., что соответствует фракции выброса левого желудочка менее 40%.



Л.К. Соколова

Активно обсуждался вопрос, при каком снижении функции почек нужно пересмотреть назначение метформина, тем более что в современных рекомендациях по лечению больных СД 2 типа расширены границы применения препарата. Согласно последним рекомендациям NICE необходимо пересмотреть назначение метформина, если уровень креатинина превышает 130 мкмоль/л или скорость клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м². Прекратить применение метформина следует в тех случаях, если уровень креатинина превышает 150 мкмоль/л или скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин /1,73 м².

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос употребления алкоголя и применения метформина. Известно, что прием алкоголя может вызывать временное повышение уровня лактата даже у абсолютно здоровых лиц, поэтому необходимо учитывать количество алкоголя и характер его употребления при выборе сахароснижающей терапии. Согласно данным ВОЗ безопасной формой употребления алкоголя считается доза не больше 210 мл для мужчин или 135 мл для женщин чистого алкоголя в неделю, при этом в день количество потребляемого этилового спирта не должно превышать безопасную дозу — 40 мл для мужчин и 30 мл для женщин.

Таким образом, метформин (Глюкофаж) обладает целым рядом свойств, позволивших ему занять лидирующее место в лечении пациентов с нарушением углеводного обмена, поскольку этот препарат отвечает всем требованиям, предъявляемым к пероральным сахароснижающим средствам, а именно:

- клиническая эффективность метформина доказана в многочисленных исследованиях;
- препарат имеет дополнительные неантигипергликемические (непрямые) эффекты, которые могут снизить риск осложнений СД;
- безопасен;
- хорошо переносится;
- удобен в использовании;
- имеет низкую стоимость.

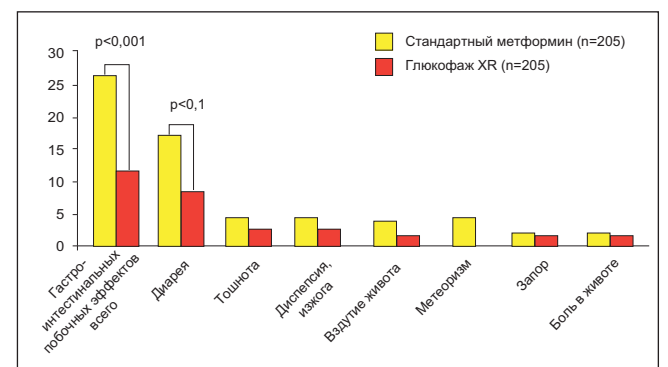


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих обычные формы метформина и переведенных на Глюкофаж XR

В Украине зарегистрирован Глюкофаж XR — метформин с пролонгированным высвобождением. Благодаря особой структуре таблетки Глюкофаж XR характеризуются лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта (рис. 4), возможностью однократного приема с сохранением всех дозанных преимуществ метформина быстрого высвобождения.