

Метформин как первая линия терапии СД 2 типа: убедительны ли доказательства?

По итогам 50-го конгресса EASD, 15-19 сентября 2014 года, г. Вена



Фразу «один из самых» можно смело использовать в отношении метформина. Это один из самых эффективных, безопасных, доступных и широко используемых препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, благодаря чему он был признан терапией первой линии всеми авторитетными международными организациями. Но достаточно ли убедительны доказательства для такой рекомендации? Критическому анализу доказательной базы метформина в лечении СД 2 типа был посвящен один из наиболее интересных и популярных симпозиумов юбилейного конгресса EASD, проходившего 15-19 сентября в г. Вена (Австрия).

Метформин был синтезирован более 90 лет назад, а в клиническую практику внедрен еще в середине 50-х годов прошлого столетия. В течение нескольких десятилетий этот препарат получали миллионы пациентов, что позволило всесторонне изучить его эффективность и безопасность. Краткий обзор доказательной базы метформина представил профессор Harold Lebovitz (США).

Он начал свой доклад с результатов исследования R.A. De Fronzo et al. (1995), которое продемонстрировало способность метформина очень эффективно снижать уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – примерно на 1,5% по сравнению с плацебо.

Опубликованное в 2006 г. 4-летнее исследование ADOPIT показало достаточно высокую стабильность сахароснижающего эффекта метформина в долгосрочной перспективе, немного уступающую тиазолидиндионам и значительно превосходящую производные сульфонилмочевины.

В качестве терапии первой линии СД 2 типа метформин был рекомендован на основании самого известного диабетологического исследования UKPDS, результаты которого были опубликованы в 1998 г. В этом клиническом исследовании метформин, применявшийся у тучных пациентов с СД 2 типа, продемонстрировал способность к снижению частоты диабетических осложнений и смертности при отсутствии прибавки массы тела (или даже ее снижении) и более низком риске гипогликемии по сравнению с инсулином и производными сульфонилмочевины. Так, снижение кардиоваскулярной смертности в группе метформина по сравнению с группой стандартной терапии составило 42%, инфаркта миокарда – 39%.

Менее известное врачам исследование NOME, в котором изучалось влияние метформина на общую частоту сосудистых осложнений СД (первичная конечная точка), не обнаружило достоверных различий между ним и плацебо. В то же время отдельный анализ частоты макроваскулярных событий (вторичная конечная точка) показал высоко достоверное преимущество метформина и тем самым подтвердил результаты UKPDS.

К сожалению, рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний по изучению метформина немного, поэтому дальнейший анализ профессор Lebovitz продолжил с использованием результатов наблюдательных исследований.

Целый ряд ретроспективных анализов показал значительно меньший риск смерти от любой причины при применении метформина по сравнению с производными сульфонилмочевины (ОР составлял в среднем 0,6). Так, анализ регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который были включены пациенты с СД и атеротромбозом, показал общую смертность на уровне 6,3% при лечении метформином по сравнению с 9,3% в группе сравнения. Недавно был опубликован ретроспективный анализ еще одной большой базы данных UK Clinical Practice Research Datalink за 2000-2012 гг., целью которого была оценка эффективности и безопасности стартовой монотерапии метформином и производными сульфонилмочевины (C.L. Morgan et al., 2014). Было показано существенное повышение

смертности в группе препаратов сульфонилмочевины по сравнению с метформином (ОР 1,58; 95% ДИ 1,483-1,684).

Комментируя результаты нескольких метаанализов, не показавших преимущества метформина перед препаратами сравнения в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности, профессор Lebovitz отметил их многочисленные ограничения: очень короткая продолжительность исследований, небольшой масштаб, несоответствие первичных конечных точек цели анализа и т.д. В завершение докладчик скептически отметил: «Вы не можете сравнивать яблоки с апельсинами или персиками».

Почему при достаточно небольшой доказательной базе метформин все же рекомендован в качестве терапии первой линии СД 2 типа? Ответ на этот вопрос участники конгресса смогли получить во время сравнительного анализа метформина и других сахароснижающих препаратов, проведенного профессором Lebovitz:

- тиазолидиндионы обладают устойчивым сахароснижающим эффектом, защищают β-клетки и не вызывают гипогликемию, однако они способствуют прибавке веса и ассоциируются с клинически значимыми нежелательными явлениями (отеки, застойная сердечная недостаточность, переломы костей и, возможно, рак мочевого пузыря);

- основными недостатками препаратов сульфонилмочевины, ограничивающими их широкое применение, несмотря на высокую сахароснижающую активность, являются высокий риск гипогликемии и значительная прибавка массы тела;

- ингибиторы альфа-глюкозидазы обладают умеренной сахароснижающей эффективностью и при этом вызывают выраженные гастроинтестинальные нарушения у большинства пациентов, что ассоциируется с очень низкой приверженностью к лечению;

- сахароснижающая эффективность ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в среднем в два раза ниже, чем у метформина и препаратов сульфонилмочевины, при этом отсутствуют долгосрочные наблюдения и есть сведения о потенциальном повышении риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности;

- агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) часто вызывают тошноту и рвоту, вынуждающие отменить терапию, и могут ассоциироваться с повышенным риском развития острого панкреатита;

- ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа обладают умеренной сахароснижающей активностью, при этом повышают риск инфекций мочевыводящих путей и не имеют долгосрочных наблюдений.

Поэтому, по мнению докладчика, нет оснований для замены метформина на какой-либо другой препарат в качестве первой линии терапии СД 2 типа. Особое внимание он уделил проблеме гипогликемии, как фактору, ограничивающему применение ряда сахароснижающих препаратов. При наличии в анамнезе одного или более эпизодов тяжелой гипогликемии в течение последующих 5 лет существенно возрастает риск кардиоваскулярных осложнений и смерти. Сам профессор Lebovitz назначает препараты, ассоциирующиеся с высоким риском гипогликемии, только в случае крайней необходимости.

Также в своем выступлении профессор Lebovitz отметил потенциальные противораковые свойства метформина, обнаруженные в наблюдательных исследованиях данного препарата у пациентов с СД 2 типа. Этот факт пока не может являться аргументом для назначения метформина, однако требует дальнейшего детального изучения механизма действия и свойств препарата с учетом повышенного риска рака у больных диабетом.

В заключение докладчик подчеркнул, что невысокая стоимость метформина делает его доступным для широкого круга пациентов с СД 2 типа во всех странах мира (в Украине стоимость оригинального препарата Глюкофаж сопоставима со стоимостью качественных генериков метформина – Прим. ред.).

Профессор Rury Holman (Великобритания) согласился с первым докладчиком в том, что по своим свойствам метформин является оптимальным препаратом для лечения СД 2 типа. Он обладает высокой сахароснижающей активностью, сопоставимой с производными сульфонилмочевины и превосходящей другие сахароснижающие препараты, но при этом ассоциируется с низким риском гипогликемии, не вызывает прибавки массы тела, в целом характеризуется высоким профилем безопасности и доступен большинству пациентов. Однако профессор Holman считает доказательную базу метформина недостаточной и многие вопросы открытыми.

Одним из таких вопросов, по мнению докладчика, является риск лактатацидоза на фоне применения метформина. Это крайне редкое (0,02-0,09 случая на 1000 пациенто-лет), но тяжелое патологическое состояние с высокой смертностью. Риск развития лактатацидоза подвержены определенные группы пациентов, и именно у них ограничивается применение метформина (нарушение функции почек и печени, алкоголизм и др.). Доказано ли повышение риска лактатацидоза на фоне терапии метформином? Убедительных доказательств на сегодня нет. Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) констатирует, что повышенный риск лактатацидоза наблюдался в исследовании UGDP при применении другого бигуанида – фенформина. И поскольку лактат элиминируется почками, существуют ограничения для применения бигуанидов у лиц с нарушениями функции почек. FDA рекомендует прекращать прием метформина при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м². Британское агентство NICE с учетом сомнительности доказательной базы дает более либеральные рекомендации по ограничению применения метформина при дисфункции почек: осторожность при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² и прекращение при СКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м². Докладчик признал, что на основании имеющихся сегодня очень ограниченных данных невозможно определить, вызывает ли метформин лактатацидоз или способствует его развитию. Но заслуживает внимания тот факт, что во всех случаях развитие лактатацидоза ассоциировалось с нерациональным применением метформина у пациентов с нарушениями функции почек или другими сопутствующими заболеваниями.

Еще одним открытым вопросом являются противораковые свойства метформина. Этот эффект, обнаруженный в наблюдательных исследованиях, не был подтвержден в метаанализе рандомизированных клинических испытаний. Но следует уточнить, что эти исследования были краткосрочными и могли не выявить данный эффект препарата. Зачем необходимо знать, действительно ли метформин обладает канцеропротективными свойствами? Известно, что у больных СД 2 типа существенно повышен риск развития онкологических заболеваний, особенно поджелудочной железы, печени, эндометрия и т.д. Предполагается, что причиной такого повышения является митогенный эффект инсулина, значительно усиливающийся на фоне инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Если противораковые свойства метформина будут подтверждены, это станет важным аргументом для его назначения как можно большему количеству пациентов с СД 2 типа.

И наконец, основанием для рекомендации метформина в качестве препарата первой линии терапии СД 2 типа стали результаты исследования UKPDS, в котором отмечалось снижение риска инфаркта миокарда на 33-39% и смертности на 27-36% при лечении метформином. Однако оппоненты всегда стараются подчеркнуть небольшую масштабность этого исследования (753 пациента).

Исходя из вышеизложенного, профессор Holman считает крайне необходимым проведение дальнейших масштабных рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности метформина. Хорошая новость заключается в том, что одно такое исследование стартует в самое ближайшее время.

В этом году в Великобритании будет начато новое масштабное многоцентровое диабетологическое исследование GLINT (Glucose Lowering in Nondiabetic Hyperglycaemia Trial). В нем примут участие примерно 13 тыс. пациентов с предиабетом в возрасте 40 лет и старше. Это лица с уровнем HbA_{1c}, превышающим норму, но недостаточным для диагностики СД. У этой категории пациентов существенно повышен риск развития СД 2 типа и на ≥20% выше 10-летний риск кардиоваскулярных событий. Это требует пристального внимания со стороны медиков и поиска эффективных терапевтических вмешательств для данной категории лиц. Участники исследования GLINT будут рандомизированы в две группы для получения метформина или плацебо. В качестве первичной конечной точки исследования выбрано время до первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), а вторичных – частота рака и новых случаев диабета. Это исследование завершится в 2022 г. и поможет закрыть сразу несколько спорных вопросов. Оно даст возможность окончательно утвердить или же, напротив, оспорить место метформина в схемах лечения СД 2 типа.

Что касается современной клинической практики, то на сегодняшний день докладчик считает рекомендацию по применению метформина в качестве препарата первой линии абсолютно корректной, несмотря на недостаточно большую доказательную базу. Ведь многолетний и чрезвычайно обширный опыт применения метформина в реальной клинической практике подтверждает высокую эффективность и безопасность препарата при его рациональном назначении.

Подготовила **Наталья Мищенко**
GLUC-PUB-102014-023

Take

Met
ВРЕф
рив
прКр
у п
фоЗр
1 р

1. Bailey CJ. Antidiabetic Immediate-Release Metformin. *Diabetes Care*. 2014;37(10):1002-1003. **Показано пероральными препаратами пригнічує вироблення глюкози, збільшує вміст інсуліну в крові, знижує ризик виникнення діабету. Мерк Санте в спеціалізованих видах.**