

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ
BIOEQUIV

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Регістраційне свідоцтво МОЗ України №18164/01/01, №18164/01/02 та №18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Noura T. Shurrah, El-Shaimaa F. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



Як терапія метформіном впливає на шанси уникнення смерті від COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом

Нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), зумовлена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), сьогодні є серйозною загрозою для здоров'я населення та величезною проблемою для систем охорони здоров'я багатьох країн. Хоча показники госпіталізації досить відрізняються серед різних категорій пацієнтів із COVID-19, загалом приблизно у чверті випадків захворювання має тяжкий перебіг; такі пацієнти потребують надання медичної допомоги в умовах стаціонару [1].

Як препарат першої лінії лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в усьому світі широко застосовують метформін. За невисокої вартості терапії він має низку переваг порівняно з іншими цукрознижувальними засобами: характеризується вираженою глікемічною активністю, низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, не спричиняє збільшення маси тіла, має хорошу загальну переносимість і сприятливий профіль безпеки за довшого застосування [2]. Крім своїх цукрознижувальних ефектів, метформін в експериментальних дослідженнях продемонстрував проти-запальну активність, а також можливість впливати на наслідки критичних станів [3].

Саме тому з моменту спалаху COVID-19 спостерігається бурхливе обговорення, в т. ч. у Journal of Medical Virology, доцільності призначення метформіну в пацієнтів із COVID-19, що особливо актуально за відсутності ефективного етіотропного лікування цього захворювання. Наразі завершено декілька досліджень, у яких вивчався зв'язок попереднього прийому метформіну з клінічними результатами в пацієнтів із COVID-19. У цьому огляді розглянуто результати метааналізу сучасних досліджень, щоби встановити, чи пов'язане застосування метформіну зі зниженням смертності в пацієнтів із COVID-19.

Комплексний пошук літератури здійснювався в таких джерелах, як PubMed, Scopus, Google Scholar, medRxiv (репозитарій препринтів) до 8 серпня 2020 р. Пошук відповідних досліджень проводили з використанням таких ключових слів: COVID-19, SARS-CoV-2, «коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому-2», «метформін», «бігуанід». У результаті були відібрані когортні дослідження чи випробування з дизайном «випадок – контроль», які включали пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 і даними, необхідними для порівняння ризику смерті серед пацієнтів, які приймали чи не приймали метформін.

Інтересом вивчення була скорегована оцінка смертності пацієнтів із COVID-19, які з тих чи інших причин отримували метформін. Два автори (CSK і SSH) незалежно один від одного проаналізували відібрані статті. Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом спільного обговорення. Якість спостережних досліджень оцінювали за допомогою шкали Ньюкасл – Оттава (Newcastle – Ottawa Scale) [10].

Для розрахунку об'єднаного коефіцієнта шансів і відповідного 95% довірчого інтервалу (ДІ) в моделі випадкових ефектів використовували програму Meta XL версії 5.3 (EpiGear International). Гетерогенність оцінювали за допомогою тесту χ^2 (оцінка значення p) і статистики I^2 .

Огляд літератури дав змогу відібрати 202 потенційно придатні для включення до метааналізу дослідження. Після розгляду на відповідність критеріям прийнятності до метааналізу було включено п'ять досліджень із загальною кількістю пацієнтів 8121, які були госпіталізовані щодо COVID-19 (рис.) [11–15].

Для оцінки методологічної якості включених до метааналізу спостережних досліджень використовували шкалу Ньюкасл – Оттава, відповідно до якої всі п'ять досліджень були визнані високоякісними

Дослідження	Країна	Дизайн	Загальна кількість пацієнтів	Вік (середнє значення, якщо не зазначено інше)	Частка осіб із діабетом	Смертність			Поправка	Шкала Ньюкасл – Оттава (бали)
						пацієнти, котрі приймали метформін (n/N; %)	пацієнти, котрі не приймали метформін (n/N; %)	скорегована оцінка (n/N; %)		
Crouse et al. [11]	США	Ретроспективне одноцентрове	220	50-70 років (56,3%)	100%	8/76 (10,5)	34/144 (23,6)	OR=0,33 (0,13-0,84)	Вік, расова приналежність, стать, ожиріння, гіпертензія, застосування інсуліну	7
Bramante et al. [12]	США	Ретроспективний огляд	6256	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 73,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 76,0	100%	394/2333 (16,9)	791/3923 (20,2)	OR=0,74 (0,56-0,98)	Вік, стать, попередні супутні захворювання, індекс маси тіла	8
Luo et al. [13]	Китай	Ретроспективне одноцентрове	283	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 63,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 65,0	100%	3/104 (2,9)	22/179 (12,3)	OR=0,23 (0,06-0,82)	Медикаментозне лікування COVID-19	8
Chen et al. [14]	Китай	Ретроспективне одноцентрове	45	Пацієнти, котрі приймали метформін, – 62,0; пацієнти, котрі не приймали метформін, – 67,0	100%	4/22	6/23	OR=0,62 (0,17-2,20)	Вік, рівень альбуміну, рівень креатиніну, рівень С-реактивного білка, рівень глюкози крові	8
Cariou et al. [15]	Франція	Ретроспективне багаточентрове	1317	69,8	100%	63/746 (8,4)	77/571 (13,5)	OR=0,8 (0,45-1,43)	Вік, стать, супутні захворювання, мікросудинні ускладнення, макросудинні ускладнення, рутинне лікування	7

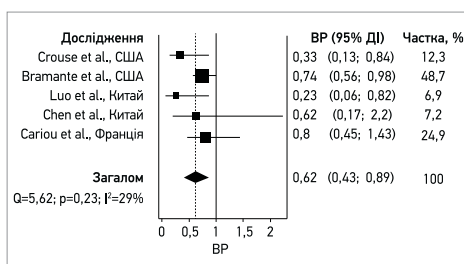


Рис. Об'єднаний ризик смерті госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і супутнім ЦД, котрі попередньо приймали чи не приймали метформін

й отримали щонайменше 7 балів із 8 можливих. Характеристики включених до метааналізу досліджень наведено в таблиці. В усіх дослідженнях брали участь пацієнти, котрі отримували метформін перед включенням. Об'єднаний аналіз виявив значне зниження ризику смерті в пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу, котрі застосовували метформін (об'єднаний відносний ризик (ВР) 0,62; 95% ДІ 0,43-0,89), порівняно з хворими на COVID-19 і ЦД 2 типу, котрі метформін не отримували.

Слід зазначити, що метформін іще до пандемії COVID-19 продемонстрував здатність знижувати рівень смертності в пацієнтів із сепсисом і супутнім діабетом. Результати метааналізу п'яти спостережних досліджень (загальна кількість учасників – 1282) свідчили про зменшення ризику смерті в разі застосування метформіну (об'єднаний ВР 0,59; 95% ДІ 0,43-0,79) [16].

Механізм, який лежить в основі потенційної здатності метформіну знижувати ризик смерті пацієнтів

із COVID-19, які страждають на діабет, наразі залишається незрозумілим, але, ймовірно, пов'язаний із його протизапальною активністю [17, 18].

Відомо, що метформін здатен підвищувати активність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, а це, своєю чергою, може спричинити інгібування ядерного фактора каппа В (NF- κ B), задіяного в розвитку запальних реакцій [18]. На прикладі експериментальної моделі було встановлено, що метформін притігчує продукцію прозапальних цитокінів, включаючи IL-8 та IL-1 α , а також інгібує активацію NF- κ B [19]; отже, він здатен зменшувати прояви цитокінового шторму, спричиненого COVID-19.

Утім, слід урахувати певні обмеження отриманих даних. По-перше, спостерігалася відносно низька гетерогенність ($p=0,23$; $I^2=29\%$) у всіх відібраних дослідженнях, що, можливо, пояснюється включенням до метааналізу лише пацієнтів з одночасним COVID-19 і супутнім діабетом. По-друге, прихильність до прийому метформіну серед осіб, яким було призначено цей препарат із метою лікування діабету та котрі захворіли на COVID-19, не була гарантована.

Проведений метааналіз дає змогу припустити, що метформін може бути ефективним засобом у зменшенні ризику смерті від COVID-19. Однак для підтвердження цих висновків необхідно отримати більше даних проспективних досліджень. Разом із тим необхідно з'ясувати рівень позитивного ефекту метформіну на наслідки COVID-19 у пацієнтів без діабету.

Список літератури знаходиться в редакції.

J. Med. Virol. 2021; 93: 695-697.

Адаптований переклад з англ.
В'ячеслава Килимчука