

Прихильність пацієнтів із цукровим діабетом до метформіну знижує ризик серцево-судинних подій: популяційне когортне дослідження

Серцево-судинні захворювання, зокрема інсульт, інфаркт міокарда (ІМ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), є частими ускладненнями цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Метформін рекомендований експертними асоціаціями як терапія першої лінії при ЦД 2 типу через його потужний цукрознижувальний ефект, доступність і безпеку. Метформін знижує рівень глюкози в крові шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, не спричиняючи тяжкої гіпоглікемії [1].

Різні дослідження показали, що метформін знижує ризик серцево-судинних захворювань, навіть у пацієнтів без діабету [2]. Ці ефекти можуть бути наслідком модифікації чинників ризику, як-от: ожиріння, дисліпідемія та гіпертензія. Нещодавні дослідження також показали, що метформін може модулювати мітохондріальне окисне фосфорилювання та запобігати внутрішньоклітинному кальцієвому дисгомеостазу в серцево-судинних тканинах, що є механізмом протидії атеросклеротичному процесу [3]. Метформін також відіграє регуляторну роль у пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільною ІХС, зменшуючи коронарну ендотеліальну дисфункцію [4].

Виходячи з припущення, що метформін сприятливо впливає на частоту серцево-судинних подій, Shun-Fan Yu з колегами [5] провели популяційне ретроспективне когортне дослідження, щоб дослідити зв'язок прийому метформіну з ризиком інсульту й ІМ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Дослідження мало ту особливість, що включало пацієнтів із прогресуючим ЦД 2 типу, які потребували лікування другої лінії після метформіну. Тобто автори не обмежилися порівнянням пацієнтів, які отримували метформін, із тими, хто його не отримував, а зосередилися на найпоширенішому в практиці клінічному сценарії та вивчили роль прихильності до прийому метформіну, коли пацієнти вже почали одночасно приймати принаймні один інший цукрознижувальний засіб.

Пацієнти та методи

Дані для аналізу було отримано з Національної бази даних досліджень медичного страхування Тайваню. У дослідження включали пацієнтів із діагнозом ЦД 2 типу, яким було призначено спочатку метформін у першій лінії терапії, а потім додано інші пероральні протидіабетичні препарати або інсулін між 2002 і 2014 роками. Включених пацієнтів розподілили на дві групи: ті, хто дотримувався режиму прийому метформіну (група прихильників), і ті, хто не дотримувався (припинили прийом метформіну після додавання інших протидіабетичних засобів) протягом періоду спостереження. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо їм було менш як 18 років, інформація про їхню стать була відсутня чи вони мали ЦД 1 типу, вагітність або хронічну хворобу нирок в анамнезі протягом періоду спостереження. Крім того, виключали пацієнтів, які застосовували лише метформін, оскільки мали намір оцінити пацієнтів, які отримували терапію другої лінії на додаток до метформіну, а також виключили пацієнтів із комплаенсом <40%. Щоби звести до мінімуму вплив супутніх захворювань, дослідники виключили пацієнтів, які вже мали в анамнезі госпіталізацію через інсульт, деменцію, хворобу Паркінсона, полінейропатію, захворювання сітківки або судинні події, як-от: ІМ та оклюзію периферичних артерій.

Кожного пацієнта, котрий дотримувався режиму прийому метформіну, порівнювали з пацієнтом, який не дотримувався, за допомогою методу оцінки схильності (PSM), щоб відібрати дві порівнювані групи з подібними базовими характеристиками, але відмінностями в статусі лікування, тобто прихильності до прийому

метформіну. Ці дві попарно підібрані групи пацієнтів спостерігали для визначення ризику серцево-судинних подій за такими кінцевими точками, як госпіталізація з приводу інсульту та госпіталізація з приводу ІМ. Для оцінки ризику госпіталізації з приводу інсульту чи ІМ використовували умовну регресію пропорційних ризиків Кокса. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Спочатку в базі даних виявили 1 545 669 пацієнтів із ЦД. Після застосування критеріїв виключення та проведення PSM по 31 384 пацієнтів із ЦД 2 типу були включені в кожну з груп, які дотримувалися та не дотримувалися режиму прийому метформіну. Середній вік становив $55,2 \pm 9,64$ року, 56,3% пацієнтів в обох групах були чоловіками. Середній період спостереження становив $5,24 \pm 2,78$ року для групи прихильників і $5,04 \pm 2,65$ року для групи неприхильників метформіну.

Протягом періоду спостереження частота випадків госпіталізації через інсульт становила 1,69 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,50-1,90) на 1000 людино-років у групі прихильників і 3,36 (95% ДІ 3,08-3,66) на 1000 людино-років у групі неприхильників. У групі прихильників метформіну спостерігався нижчий на 49% ризик госпіталізації через інсульт. Скорегований коефіцієнт ризику (aHR) становив 0,51 (95% ДІ 0,43-0,59; $p < 0,001$) із корегуванням за віком, статтю, наявністю фібриляції передсердь, гіпертензії, гіперліпідемії, анамнезу операції аортокоронарного шунтування, одночасного призначення інших протидіабетичних засобів, антитромбоцитарних і антигіпертензивних засобів (рис. 1а).

За подальшої класифікації інсульту на геморагічний та ішемічний частота геморагічного інсульту становила 0,33 (95% ДІ 0,25-0,43) та 0,61 (95% ДІ 0,50-0,75) на 1000 людино-років у пацієнтів, які приймали та не приймали метформін відповідно. Скорегований коефіцієнт ризику геморагічного інсульту становив 0,55 (95% ДІ 0,39-0,78; $p = 0,001$; рис. 2а). Частота ішемічного інсульту становила 1,18 на 1000 людино-років у групі прихильності (95% ДІ 1,02-1,36) і 2,44 на 1000 людино-років у групі без прихильності до метформіну (95% ДІ 2,2-12,70) з aHR 0,48 (95% ДІ 0,40-0,57; $p < 0,001$; рис. 2б).

При аналізі частоти госпіталізації з ІМ вона становила 3,68 у групі лікування метформіном (95% ДІ 3,40-3,99) та 7,63 у групі без прихильності до метформіну (95% ДІ 7,20-8,07) зі скорегованим коефіцієнтом ризику 0,47 (95% ДІ 0,43-0,53; $p < 0,001$; рис. 1б). Під час подальшого спостереження також було помічено, що в групі прихильників метформіну був нижчий ризик госпіталізації через серцеву недостатність (aHR 0,26; 95% ДІ 0,22-0,31; $p < 0,001$), через лактоацидоз (aHR 0,18; 95% ДІ 0,11-0,29; $p < 0,001$) і госпіталізації для контролю глікемії (aHR 0,23; 95% ДІ 0,20-0,27; $p < 0,001$).

Результати аналізу в підгрупах показали, що прихильність до метформіну була пов'язана з меншим ризиком госпіталізації з приводу інсульту в пацієнтів віком ≤ 65 або > 65 років, обох статей, у пацієнтів із гіперліпідемією та без неї, а також у пацієнтів, які одночасно отримували інсулін, сульфонілсечовину або інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

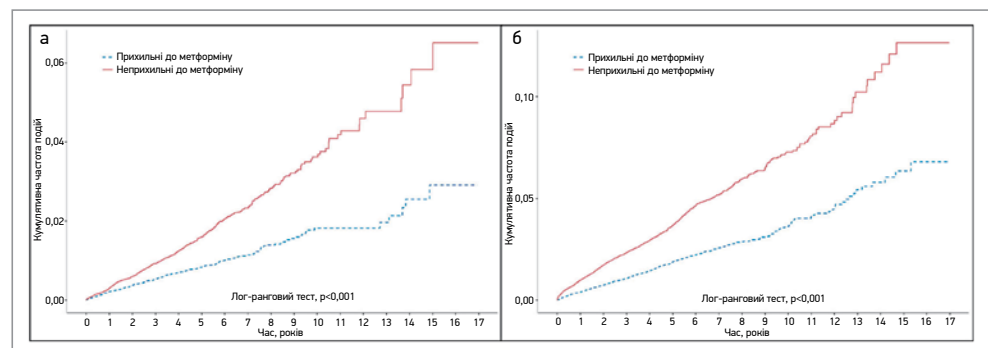


Рис. 1. Криві Каплана – Мейєра сукупного ризику госпіталізації (а) з приводу інсульту та (б) з приводу ІМ для пацієнтів із ЦД 2 типу, які дотримувалися й не дотримувалися режиму прийому метформіну [5]

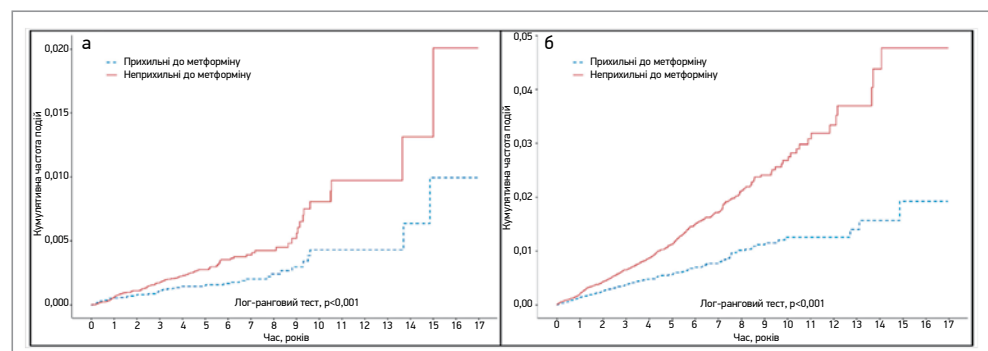


Рис. 2. Криві Каплана – Мейєра сукупного ризику (а) госпіталізації з геморагічним інсультом і (б) госпіталізації з ішемічним інсультом для пацієнтів із ЦД 2 типу, які дотримувалися та не дотримувалися режиму прийому метформіну [5]

Зв'язок між зниженням ризику госпіталізації з приводу інсульту та прихильністю до метформіну не був достовірним у пацієнтів із фібриляцією передсердь, пацієнтів без артеріальної гіпертензії та пацієнтів, які одночасно отримували тіазолідидіони. Зниження ризику госпіталізації з приводу ІМ було достовірно пов'язане з прихильністю до метформіну в усіх зазначених підгрупах.

Обговорення

Результати цього дослідження показують, що пацієнти з ЦД 2 типу, які продовжували приймати метформін після призначення комбінованого лікування, мали значно нижчий ризик серцево-судинних подій, включаючи інсульт та ІМ, протягом наступних 5 років порівняно з пацієнтами, які припинили прийом метформіну після призначення протидіабетичних препаратів другої лінії. Цей зв'язок зберігався щодо геморагічних та ішемічних підтипів інсульту. Крім того, прихильність до метформіну була пов'язана зі зниженим ризиком інсульту й ІМ у пацієнтів віком менш або більш як 65 років обох статей. Цей зв'язок був значущим у пацієнтів з одночасним лікуванням інсуліном, сульфонілсечовиною або інгібіторами ДПП-4 та без них; це свідчить про те, що інші цукрознижувальні засоби не впливали на позитивний серцево-судинний ефект метформіну [5].

Чи знижує метформін ризик серцево-судинних захворювань, залишається суперечливим. Деякі дослідження показали, що режим терапії, який містить метформін, знижує ризик інсульту [6] та ІМ [7, 8]. Однак захисний ефект метформіну щодо серцево-судинних захворювань не можна пояснити лише контролем глікемії [9]. Дослідження *in vivo* показали: метформін зменшує утворення атеросклеротичної бляшки, що може бути наслідком зниження рівня високочутливого С-реактивного білка в сироватці крові та пригнічення запальних змін у судинній стінці [10]. Крім того, метформін зменшує кальцифікацію атеросклеротичної бляшки, що має вирішальне значення для її стабільності, а отже, і зниження ризику атеросклеротичної оклюзії судин [11]. Проте широкомасштабний метааналіз не продемонстрував захисного ефекту за істотної гетерогенності включених даних. Захист від серцево-судинних захворювань може обмежуватися пацієнтами

з певними характеристиками, наприклад літнім віком, ефективним контролем глікемії та неевропеїдною етнічною приналежністю [12].

Дослідження Shun-Fan Yu та співавт. включало хворих на ЦД 2 типу зі страхової бази даних, яка охоплювала понад 99% населення Тайваню [5]. Тож популяція дослідження відображала практично всі категорії пацієнтів із ЦД, за винятком тих, які мали протипоказання до застосування метформіну та низький комплаєнс (<40%). Захисний ефект прихильності до метформіну щодо серцево-судинних захворювань вказує на переваги режиму, котрий містить метформін, для пацієнтів із ЦД, які отримують лікування другої лінії, що, ймовірно, виходить за межі цукрознижувального ефекту [5]. Сильна сторона цього дослідження полягає в порівнянні між прихильністю та неприхильністю до метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували терапію другої лінії. Це запобігає упередженості в результаті порівняння користувачів метформіну з тими, кому не призначали метформін через протипоказання. Дотримання режиму прийому метформіну забезпечувало захисний ефект від серцево-судинних подій; натомість у пацієнтів, які не дотримувалися лікування, такого ефекту не спостерігали. Цей результат варто враховувати клініцистам, коли їм потрібно призначати додаткові препарати другої лінії для контролю глікемії.

Висновки

Прихильність до метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, яка зберігається після призначення протидіабетичних препаратів другої лінії, знижує ризик серцево-судинних подій, зокрема інсульту й ІМ. Користь отримують пацієнти обох статей, віком більш або менш як 65 років і навіть пацієнти, які вже перейшли на терапію інсуліном. Отже, метформін може забезпечити не тільки ефект зниження рівня глюкози, а й захист від серцево-судинних захворювань, що заслуговує на увагу, незважаючи на появу нових класів протидіабетичних засобів.

Список літератури знаходиться в редакції. За матеріалами: Yu S.-F., Hong C.-T., Chen W.-T., Chan L., Chien L.-N. Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023;14. doi:10.1177/20406223231163115

Підготував Ігор Петренко

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогенолізу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.

Метформін чинить сприяє дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофору® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпокісію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020.

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

