

Д.Т. Эврич, Ф.А. Мак-Алистер, Университет Альберта, г. Эдмонтон, Канада

Без вины виноватый

Применение метформина при сердечной недостаточности

Во всем мире метформин уже долгое время остается основой лечения, направленного на контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Препарат рекомендуется как первая линия терапии всеми ведущими клинико-практическими руководствами благодаря своей эффективности, хорошему профилю переносимости и полезным эффектам, ограничивающим набор веса. Кроме того, метформин является единственным пероральным гипогликемическим препаратом, показавшим снижение смертности у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее использование метформина не лишено определенных противоречий, в частности у больных с сердечной недостаточностью (СН). Настоящая статья представляет собой обзор недавнего наблюдательного исследования Aguilar и соавт., опубликованного в журнале Circulation – Heart Failure, в котором сообщалось об улучшении клинических исходов при лечении метформином у пациентов с СД и СН.

СН является распространенным сопутствующим заболеванием и присутствует у 25-40% всех взрослых пациентов с СД [1]. В свою очередь, наличие СД у пациентов с СН является неблагоприятным прогностическим маркером, при этом гипергликемия ассоциируется с повышенным риском госпитализаций [2]. Исторически применение метформина у пациентов с сопутствующей СН считалось «абсолютно» противопоказанным в связи с предполагаемым повышенным риском лактацидоза. Недавно регулятивные органы Канады (Health Canada) и США (FDA) исключили СН из перечня противопоказаний в инструкции к метформину, однако предупреждение «в черной рамке» об осторожном использовании препарата в этой популяции все еще существует. Учитывая отсутствие результатов рандомизированных контролируемых исследований, до сих пор не определено, как лучше всего контролировать глюкозу крови у пациентов с СД и СН. Так, кроме одного небольшого рандомизированного контролируемого исследования (n=222) [3], пациенты с СН исключались из исследования гипогликемической терапии.

Не удивительно, что для компенсации недостатка доказательств в большинстве этих исследований, изучавших метформин, приходится полагаться в основном на результаты наблюдательных исследований. Практически во всех таких работах сообщалось о значительном снижении смертности и/или необходимости в госпитализации, связанном с терапией метформином. Однако, учитывая особенности подобных исследований, различия между классами гипогликемических препаратов могут быть обусловлены неучтенными сопутствующими факторами или смещением отбора (систематическая ошибка, выражающаяся в появлении у изучаемой выборки характеристик, не свойственных генеральной совокупности; возникает в результате применения неудачного принципа отбора – *Прим. ред.*), так как большинство исследований не включали прогностическую информацию, имеющую значение при СД и СН. Доказательную базу применения метформина при СН значительно расширило последнее наблюдательное исследование, опубликованное в журнале Circulation – Heart Failure, в котором проводилась оценка эффектов метформина в национальной когорте амбулаторных пациентов с СД и подтвержденной СН [4]. Результаты этого исследования и являются предметом настоящего анализа.

Методы

Исследование представляло собой ретроспективный анализ национальной когорты пациентов с СД и СН, получавших лечение в медицинских клиниках Департамента по делам ветеранов США в период между 2000 и 2002 годами. Амбулаторных пациентов с СН идентифицировали согласно кодам Международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9) с подтверждением по электронным медицинским записям в небольших подгруппах больных. Затем данные пациентов с СН сопоставляли с административными базами данных с целью получения демографических, лабораторных, фармацевтических и других

данных. В когорте пациентов с СН идентифицировали больных СД (по кодам МКБ-9 либо приему гипогликемических препаратов в пределах 90 дней до или 30 дней после индексного визита в клинику).

Во время индексного визита уточнялся ряд важных прогностических факторов, таких как исходные демографические данные (пол, возраст, раса), индекс массы тела, систолическое артериальное давление, фракция выброса левого желудочка, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов (статинов, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), спиронолактона и других препаратов, применяющихся при СД). Кроме того, учитывались лабораторные данные, включая гликозилированный гемоглобин (HbA1c), липиды, натрий, азот мочевины крови и скорость клубочковой фильтрации. Пациентов, у которых отсутствовали показатели креатинина, из анализа исключали.

Пациентов распределили по двум взаимоисключающим категориям в зависимости от использования метформина на момент индексного визита. С целью минимизации смещения отбора был создан индекс соответствия применения метформина, учитывающий 29 исходных переменных. Пациентов, принимавших и не принимавших метформин, сопоставляли попарно исходя из рассчитанного индекса соответствия. Для установления взаимосвязи между приемом метформина и общей смертностью в пределах 2 лет использовали модели пропорционального риска Кокса. Вторичные исходы включали время до госпитализации по поводу СН и госпитализации по любым причинам на протяжении 2-летнего периода.

Результаты

Когорта состояла из 6185 пациентов, 1561 (25%) из которых получали терапию метформином. Как и ожидалось, до сопоставления с учетом индекса соответствия пациенты, принимавшие и не принимавшие метформин, значительно различались. В особенности обращает на себя внимание то, что пациенты, принимавшие метформин, были моложе, имели более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации, холестерина, HbA1c, систолического артериального давления и с большей вероятностью получали статины, ИАПФ или БРА.

В общей когорте после 2 лет наблюдения умерли 16% пациентов, получавших метформин, и 26% больных, которые этот препарат не принимали ($p < 0,001$). Прием метформина ассоциировался с более низкой частотой госпитализации по поводу СН (12 vs 16%; $p < 0,001$) и по любым причинам (41 vs 48%; $p < 0,001$).

После сопоставления с учетом индекса соответствия принимавшие и не принимавшие метформин по клиническим характеристикам существенно не различались. В когорте подобранных попарно участников (n=2874) умерли 16% пациентов, получавших метформин, по сравнению с 20% больных, которые не принимали метформин (скорректированный относительный риск – сОР – 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,63-0,92; $p < 0,01$). В то же время в этой когорте применение метформина не ассоциировалось с сокращением времени до госпитализации по поводу СН (сОР 0,93; 95% ДИ 0,74-1,18; $p = 0,56$) и госпитализации по любым причинам (сОР 0,94; 95% ДИ 0,83-1,07; $p = 0,35$). Анализы чувствительности, проведенные в подгруппах пациентов с ожирением, почечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе, предоставили такие же результаты.

Обсуждение

Исследование показало, что в когорте амбулаторных пациентов с СД и СН применение метформина было эффективным и безопасным. После 2 лет наблюдения терапия метформином ассоциировалась со снижением общей смертности на 24% по сравнению с отсутствием приема метформина. Более того, это преимущество сохранялось в различных подгруппах пациентов, включая больных с почечной недостаточностью, ранее перенесенным инфарктом миокарда и ожирением. Интересно отметить, что в отношении времени до госпитализации по поводу СН и госпитализации по любым причинам принимавшие и не принимавшие метформин пациенты практически не различались.

Исторически применение метформина у больных СН было противопоказанным вследствие опасений

лактацидоза. Несмотря на то что авторы не проводили специальную оценку потенциального риска лактацидоза, связанного с терапией метформином, среди получавших этот препарат не наблюдалось повышения частоты госпитализаций по любым причинам. Учитывая низкую частоту лактацидоза у пациентов, принимавших метформин (по данным предыдущих наблюдений), адекватная оценка этого аспекта безопасности в данном исследовании маловероятна.

Настоящее исследование дополнило результаты предыдущих работ по оценке применения метформина у пациентов с СН. В качестве сильных сторон данного исследования необходимо отметить оценку лабораторных показателей (включая фракцию выброса левого желудочка) и использование анализа, учитывающего индекс соответствия, что значительно улучшило сравнимость пациентов, получавших и не получавших метформин. Так, после сопоставления с учетом индекса соответствия какие-либо различия в исходных показателях между группами отсутствовали. Прогностически важные лабораторные данные, такие как фракция выброса левого желудочка, учитывались лишь в нескольких более ранних исследованиях [5, 6]. В то же время вследствие наблюдательного дизайна исследования существует вероятность, что выявленные преимущества терапии метформином обусловлены остаточными сопутствующими факторами, не учтенными в анализе.

Экспертный комментарий и перспективы на следующие 5 лет

Метформин используется в лечении СД 2 типа в Европе и Канаде на протяжении более 30 лет, в США – в течение 10 лет. Изначальное противопоказание к применению метформина у пациентов с СН основывалось на взаимосвязи между его предшественником фенформином (который был изъят из рынка после нескольких сотен сообщений случаев лактацидоза), однако с тех пор в многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что риск лактацидоза у пациентов с СД является одинаковым независимо от того, какая гипогликемическая терапия используется [7].

Метформин эффективно контролирует глюкозу крови, улучшает кардиометаболические показатели (липиды, эндотелиальную функцию, инсулинорезистентность, воспаление) [8], ассоциируется со снижением массы тела, а у больных СД с ожирением является единственным пероральным препаратом, доказавшим свою способность снижать смертность в рандомизированных контролируемых исследованиях [9]. Результаты большого числа экспериментальных исследований на животных также свидетельствуют, что метформин может оказывать прямое благоприятное действие на миокард, однако подобных наблюдений у человека пока немного. Кроме того, следует констатировать, что в настоящее время клиницисты первого звена весьма ограничены в выборе препарата для контроля гликемии у пациентов с СН и СД, так как тиазолидиндионы им противопоказаны, акарбоза плохо переносится, а к инсулинотерапии неохотно прибегают как врачи, так и сами пациенты. Таким образом, неудивительно, что в данном исследовании метформин получали 25% пациентов; этот показатель согласуется с другими сообщениями о применении метформина у больных СН [10, 11].

На основании ретроспективных наблюдательных исследований сделать окончательные выводы всегда не просто. Накопленные к настоящему времени доказательства позволяют говорить о том, что метформин несомненно является безопасным у пациентов с СН и СД (подтверждение тому – недавнее внесение изменений в инструкции к препарату в Канаде и США). Кроме того, появляется все больше данных о том, что метформин может иметь значительные полезные эффекты у пациентов с СН и у больных с атеротромбозом [10]. Обсуждаемое в настоящей статье исследование стало восьмым наблюдательным исследованием, в котором оценивался метформин у пациентов с СД и СН [4-6, 8, 10-13]. Во всех этих работах терапия метформином ассоциировалась со снижением общей смертности примерно на 20% по сравнению с приемом других пероральных гипогликемических препаратов (при этом абсолютное снижение варьировало от 3 до 17%, что отражает различия в когорте участников разных исследований). Тем не менее остается неясным, чем обусловлены различия между гипогликемическими препаратами: полезными эффектами метформина, вредным воздействием препаратов

сравнения или влиянием неучтенных сопутствующих факторов?

Важно подчеркнуть, что все завершённые на сегодня наблюдательные исследования не лишены определенных недостатков. В настоящем исследовании удалось избежать многих ограничений, свойственных более ранним работам, благодаря включению важной клинической информации, такой как почечная функция и фракция выброса левого желудочка. Кроме того, формирование пар пациентов с использованием индекса соответствия значительно уменьшило смещение отбора и вероятность влияния сопутствующих факторов, что всегда считалось проблемой ретроспективных исследований лекарственных препаратов.

Применение метформина оценивалось только по индексному амбулаторному визиту, поэтому точно не известно, продолжал ли пациент принимать этот препарат в дальнейшем на протяжении 2-летнего периода либо ему была назначена комбинированная терапия или другое гипогликемическое средство. Следовательно, существует вероятность, что часть благоприятных эффектов метформина может быть ошибочно классифицирована из-за отсутствия информации в период наблюдения. Кроме того, хоть это четко и не указывалось, большинство пациентов, принимавших метформин, также получали другие гипогликемические препараты.

Следует отметить еще один важный факт: с большой вероятностью можно утверждать, что в данном исследовании оценивали когорту пациентов, для которых прием метформина был уже обычной терапией. Невозможность оценить больных, которым этот препарат был назначен впервые, привносит важное смещение отбора независимо от использования индекса соответствия. В частности, включение пациентов, уже какое-то время получавших метформин, могло привести к различиям между группами в длительности предшествующей терапии и давности СД; если у пациентов с впервые начатым лечением метформином развивались ранние неблагоприятные события до индексного визита, результаты исследования будут смещаться в пользу метформина. Наконец, включение пациентов, для которых метформин не был новым препаратом, могло внести определенную неясность, так как многие клинические параметры, учтенные в исследовании (например, индекс массы тела, липиды, HbA_{1c}, осложнения СД), могли изменяться под влиянием предшествующей терапии метформином. В действительности

остаточное смещение отбора нельзя полностью исключить ни в одном наблюдательном исследовании.

Несмотря на указанные ограничения, исследование предоставило новые доказательства того, что метформин был неправомерно обвинен в нанесении вреда пациентам с СН. Не уменьшая значимость многообещающих результатов наблюдательных исследований, следует отметить, что, учитывая важность данного клинического вопроса, наблюдательные ретроспективные проекты все же уступают рандомизированным контролируемым исследованиям в оценке пользы лечения. К сожалению, проведение сколько-нибудь значимого рандомизированного контролируемого исследования в ближайшие 5 лет представляется маловероятным. Попытка завершить рандомизированное контролируемое исследование метформина по сравнению с плацебо у пациентов с СН завершилась досрочно из-за проблем с осуществимостью [14]. Авторы настоящего исследования также являются сторонниками рандомизированных исследований, однако наблюдающееся сегодня увеличение использования метформина у пациентов с СН делает реализацию такого исследования весьма затруднительной. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы два рандомизированных исследования метформина у пациентов с СН, однако ни одно из них не является достаточно крупным для оценки влияния терапии на жесткие клинические конечные точки, такие как госпитализация и смертность. Таким образом, наблюдательные исследования и в дальнейшем будут формировать основу наилучших доказательств относительно использования метформина у пациентов с СН, по крайней мере, в ближайшей перспективе.

Ключевые выводы

- СН является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с СД 2 типа, однако до сих пор не установлено, как лучше всего контролировать глюкозу крови в этой популяции.
- Исторически у пациентов с СД 2 типа и СН назначения метформина старались избегать из-за предположений о повышенном риске лактацидоза.
- Имеющиеся на сегодня доказательства свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2 типа и СН метформин является эффективным и безопасным препаратом.
- Несмотря на то что проведение рандомизированных контролируемых исследований по использованию

метформина у пациентов с СД 2 типа и СН желательны, доказательную базу, вероятно, будут формировать результаты наблюдательных исследований, по крайней мере, в ближайшей перспективе.

Литература

1. Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 26 (8), 2433-2441 (2003).
2. Held C., Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 115 (11), 1371-1375 (2007).
3. Dargie H.J., Hildebrandt P.R., Riegger G.A. et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in Type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (16), 1696-1704 (2007).
4. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., Ramasubbu K., Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ. Heart Fail.* DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556 (2010) (Epub ahead of print).
5. Shah D.D., Fonarow G.C., Horwich T.B. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J. Card. Fail.* 16 (3), 200-206 (2010).
6. Masoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y., Havranek E.P., Foody J.M., Krumholz H.M. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 111 (5), 583-590 (2005).
7. Stang M., Wysowski D.K., Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 22 (6), 925-927 (1999).
8. Evans J.M., Doney A.S., AlZadjali M.A. et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and Type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 106 (7), 1006-1010 (2010).
9. UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (9131), 854-865 (1998).
10. Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 170 (21), 1892-1899 (2010).
11. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of Type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 33 (6), 1213-1218 (2010).
12. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28 (10), 2345-2351 (2005).
13. Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y.F. et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction – insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 28 (7), 1680-1689 (2005).
14. Eurich D.T., Tsuyuki R.T., Majumdar S.R. et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 10, 12 (2009).

D.T. Eurich, F.A. McAlister. Wrongfully Accused. Metformin Use in Heart Failure

Expert Reviews in Cardiovascular Therapy 2011; 9(2): 147-150.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Концентрация триглицеридов и риск нетравматической ампутации нижних конечностей у больных СД: исследование DISTANCE

Группа ученых под руководством В. Callaghan определяла вероятность нетравматической ампутации нижних конечностей (НАНК) у больных сахарным диабетом (СД) в зависимости от уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

В этом испытании, проводившемся с 1995 по 2006 год, были проанализированы результаты обследования 28 701 больного СД. Все пациенты являлись участниками Kaiser Permanente Medical Care Program и имели полную медицинскую страховку. При включении в исследование больные СД указывали свою этническую принадлежность, социально-экономический статус, уровень образования, привычки, тип СД, сдавали кровь для определения концентрации ТГ. Наличие связи между уровнем ТГ и временем до развития НАНК оценивали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса.

Концентрация ТГ была независимым фактором высокого риска НАНК у больных СД. ОР развития НАНК при уровне ТГ 150-199 мг/дл составил 1,10 (95% ДИ 0,92-1,32), в то время как при концентрации ТГ 200-499 мг/дл возрос до 1,27 (95% ДИ 1,10-1,47); при уровне ТГ >500 мг/дл ОР был максимальным – 1,65 (95% ДИ 1,30-2,10).

Таким образом, гипертриглицеридемия является значимым фактором развития НАНК у больных СД независимо от социально-экономического статуса, поведенческих привычек, клинических особенностей течения заболевания. В. Callaghan и соавт. предполагают, что устранение гипертриглицеридемии может способствовать снижению риска НАНК.

Callaghan B. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 635-640.

Предикторы развития тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа

Группа американских ученых под руководством R. Beck определяла факторы, прогнозирующие развитие тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа, оценивала целесообразность проведения длительного мониторинга показателей глюкозы крови (ДМПГ) для своевременного выявления тяжелой гипогликемии.

В мультицентровом рандомизированном исследовании приняли участие 436 детей и взрослых с СД 1 типа, которые впоследствии были рандомизированы на две группы: группу ДМПГ (n=224) и группу стандартного контроля гликемии в домашних условиях (n=212). Через 6 мес от начала исследования пациенты контрольной группы изменили способ контроля гликемии и стали пользоваться ДМПГ, в то время как больные основной группы продолжали использовать ДМПГ в течение следующих 6 мес. Предикторы

развития тяжелой гипогликемии определяли после завершения 12-месячного периода наблюдения при помощи метода пропорциональной регрессии рисков. Индексы гипогликемии, рассчитанные в ходе ДМПГ, использовали для прогнозирования развития эпизодов тяжелой гипогликемии на протяжении ближайших 24 ч.

Коэффициент развития тяжелой гипогликемии составил 17,9 на 100 пациенто-лет; максимальные значения указанного коэффициента были связаны с развитием эпизода тяжелой гипогликемии в течение 6 мес до начала исследования, принадлежностью к женскому полу. Риск развития тяжелой гипогликемии возрастал в 8 раз, если в 30% случаев в течение предыдущего дня уровень глюкозы крови, исследуемый при помощи ДМПГ, составлял ≤70 мг/дл (4,5% по сравнению с 0,5%; p<0,001); однако прогностическая ценность положительного результата была низкой (<5%). Подобные результаты были получены для гипогликемической площади под кривой и индекса гликемии, рассчитанного в ходе ДМПГ.

По мнению R. Beck и соавт., прогнозировать развитие тяжелой гипогликемии во время исследования можно на основании наличия у пациента эпизодов тяжелой гипогликемии в течение 6 мес до включения в исследование. Гипогликемия, диагностированная в ходе ДМПГ, является предиктором развития эпизода тяжелой гипогликемии в течение следующего дня (p<0,001); низкая прогностическая ценность положительного результата не позволяет рекомендовать рутинное использование ДМПГ.

Beck R. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 586-590.

Инсулин ультрадлительного действия деглюдек в лечении больных СД 1 типа

Американские ученые изучали эффективность и безопасность лечения больных СД 1 типа инсулином ультрадлительного действия в комбинации с инсулином аспарт.

Пациенты с СД, принявшие участие в исследовании (средний возраст 45,8 года, средние значения HbA_{1c} – 8,4%, уровень гликемии натощак – 9,9 ммоль/л, ИМТ – 26,9 кг/м²), были разделены на три группы: 1-я группа – прием инсулина ультрадлительного действия в дозе 600 мкмоля/л (n=59), 2-я группа – инсулин ультрадлительного действия в дозе 900 мкмоля/л (n=60), 3-я группа – инсулин гларгин (n=59). Инсулины деглюдек и гларгин вводили 1 р/сут вечером, инсулин аспарт – во время еды.

Через 16 нед терапии средние значения HbA_{1c} были сопоставимы у пациентов 1, 2-й и 3-й групп: 7,8±0,8; 8,0±1,0 и 7,6±0,8 соответственно; средние значения гликемии натощак составили 8,3±4,0; 8,3±2,8 и 8,9±3,5 ммоль/л соответственно. Ожидаемая вероятность развития гипогликемии была на 28% ниже у пациентов, получавших 600 мкмоля/л инсулина деглюдек (соотношение оценок (CO) 0,72; 95% ДИ 0,52-1,00), и на 10% ниже у больных, принимавших инсулин деглюдек в дозе 900 мкмоля/л (CO 0,90; 95% ДИ 0,65-1,24), по сравнению с таковыми у пациентов, получавших инсулин гларгин. Вероятность развития ночной гипогликемии была на 58% ниже у пациентов 1-й группы (CO 0,42; 95% ДИ 0,25-0,69) и на 29% ниже у больных 2-й группы (CO 0,71; 95% ДИ 0,44-1,16). Частота возникновения и структура побочных явлений в указанных группах были сопоставимы.

Применение инсулина деглюдек у больных СД 1 типа позволяет адекватно контролировать значения гликемии; терапия данным препаратом безопасна, хорошо переносится пациентами, сопровождается минимальным риском развития гипогликемии в сравнении с инсулином гларгин.

Birkeland K. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 661-665.

Подготовила Лада Матвеева