



ГОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, ¹кафедра
эндокринологии
ФППОВ, ²кафедра
медико-социальной
экспертизы
и поликлинической
терапии ФППОВ,
³кафедра нефрологии
и гемодиализа ФППОВ

Возможности применения метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

К. м. н. М.С. НОВИКОВА¹, д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА¹,
к. м. н. А.В. БЕЛОБОРОВОДА², д. м. н., проф. Ж.М. СИЗОВА²,
д. м. н., проф. Е.М. ШИЛОВ³

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается одной из ведущих причин развития хронической болезни почек (ХБП). Патология почек во много раз повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ухудшает прогноз у пациентов с сахарным диабетом. Это определяет важность применения гипогликемических препаратов у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП. Препаратом первой линии у больных с СД 2 типа является метформин, однако его применение у пациентов с ХБП сильно ограничено в связи с риском развития лактоацидоза. В статье рассмотрены возможности применения метформина у пациентов с СД 2 типа и ХБП.

Введение

Пациенты с СД 2 типа и хронической болезнью почек относятся к категории больных с высочайшим риском сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, которые являются ведущей причиной смертности в этой популяции [1]. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetic Association, ADA), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE), Международная диабетическая федерация (International Diabetic Federation, IDF) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии у пациентов, стра-

дающих СД 2 типа, ожирением и нарушениями углеводного обмена, такими как гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе [2, 3]. Однако применение метформина у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) серьезно ограничено из-за потенциального риска лактоацидоза [4]. Это подтверждается последними данными о механизме действия метформина [5] и его положительном влиянии на многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП [6].

Метформин и хроническая болезнь почек

На сегодняшний день крупных рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности гипогликемических препаратов или инсулина

у пациентов с ХБП не проводилось. Американские нефрологи разработали рекомендации по лечению гипергликемии для пациентов с ХБП (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) [7]. Принципы терапии были разработаны с учетом данных, полученных в исследованиях у пациентов с нормальной функцией почек или 1–2-й стадиями ХБП. У больных с продвинутой стадиями ХБП такие исследования не проводились. У пациентов с выраженным снижением функции почек подходы к терапии часто пересматриваются и дозы препаратов меняются, так как увеличивается риск развития гипогликемии в результате снижения клиренса инсулина и нарушения глюконеогенеза в почках. Состояние хронической почечной недостаточности также связано с необходимостью отмены многих препаратов из-за высокого риска побочных эффектов на фоне хронической тканевой гипоксии. Метформин относится к таким препаратам из-за потенциального развития лактоацидоза. Для пациентов на диализе разработчики K/DOQI рекомендуют применять подходы к терапии, разработанные ADA.

Риск лактоацидоза

Снижение функции почек является наиболее частым фактором риска развития лактоацидоза. Соглас-



но рекомендациям Британского национального фармацевтического справочника (British National Formulary), до 2002 г. метформин не назначали пациентам с уровнем креатинина сыворотки крови выше 130 мкмоль/л для мужчин и 150 мкмоль/л для женщин. В 2002 г. K/DOQI рекомендовало оценивать функцию почек по уровню СКФ, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), и исходя из этих значений определять стадию ХБП. Многие национальные руководства рекомендуют отменять метформин, если уровень СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² (3-я стадия ХБП). Вопреки этому многие пациенты со сниженной СКФ принимают метформин. Как показали последние исследования, у пациентов с 3-й стадией ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), принимавших метформин, не было случаев лактоацидоза [8]. В результате недавнего метаанализа, включавшего данные публикаций с января 1959 по март 2002 г., не обнаружено доказательств увеличенного риска лактоацидоза, связанного с терапией метформином, по сравнению с другой антигипергликемической терапией [9–11]. Это послужило причиной для пересмотра ранее утвержденных ограничений терапии метформином. В 2009 г. в Национальных рекомендациях по контролю за глюкозой в крови при СД 2 типа (National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes) было рекомендовано применять метформин у пациентов с 3-й стадией ХБП и считать 4-ю и 5-ю стадии ХБП абсолютным противопоказанием для его назначения. Таким образом, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² рассматривают как консервативное, а СКФ 45–30 мл/мин/1,73м² – как пограничное значение для терапии метформином. Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² отражает потерю 50% функционирующей почечной ткани [8] и связано с усилением традиционных (особенно СД 2 типа и артериальной гипертензии) и развитием

нетрадиционных факторов риска (анемии, гиперпаратиреоза с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, высоким уровнем мочевой кислоты и гомоцистеина и др.), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Влияние метформина на сердечно-сосудистые заболевания

По данным исследования UKPDS, макрососудистые осложнения преобладают у пациентов с СД и являются ведущей причиной смертности [14]. Накапливаются доказательства того, что длительная терапия метформином снижает развитие сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном по результатам UKPDS проспективном пятилетнем исследовании было продемонстрировано, что при отсутствии разницы в гликемическом контроле у пациентов, принимавших метформин, наблюдалось снижение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение смертности, связанной с диабетом, на 30% по сравнению с пациентами, соблюдавшими диету в период наблюдения [15].

Другое исследование у пациентов с СД 2 типа показало, что в группе, получавшей метформин и инсулин, риск развития макрососудистых осложнений снизился на 39% по сравнению с группой, получавшей плацебо и инсулин (ДИ 9,2–66,6) [16]. Кроме того, было показано благоприятное влияние метформина на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо [17]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, принимавших метформин, также было отмечено улучшение показателей эндотелиальной функции и коагуляции по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [18]. Несмотря на представленные данные о положительном влиянии метформина на сердечно-сосудистые осложнения, есть и противоположные результаты. В исследовании UKPDS было показано, что добавление метформина пациентам, уже получающим сульфонилмочевину, увеличивает смертность, связан-

NB

На сегодняшний день одним из самых известных и заслуживающих внимания препаратов метформина является **Метфогамма («Вёрваг Фарма», Германия)**. Метфогамма имеет широкий спектр дозировок – 500, 850 и 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке.

Терапия препаратом Метфогамма

- позволяет эффективно контролировать нарушения углеводного и жирового обмена, снижает многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП;
- положительно влияет на свертывающую систему крови, улучшает ее реологические свойства, уменьшает риск тромботических осложнений СД;
- способствует нормализации эндотелиальной функции;
- достоверно улучшает показатели массы тела, индекса массы тела и окружности талии и оказывает профилактическое действие относительно развития метаболического синдрома.

Все это положительно влияет на прогноз и выживаемость, позволяет снизить количество катастрофических сердечно-сосудистых осложнений, общую смертность и смертность, связанную с диабетом, что особенно актуально для пациентов с сочетанием СД и ХБП, которые относятся к категории высочайшего риска ССЗ и их неблагоприятных осложнений.



Таблица 1. Метаболические эффекты метформина*

Показатель	Эффект метформина
Вес	Снижение [27]
Индекс массы тела	Снижение [27]
Окружность талии	Снижение [28]
Лептин	Снижение [29]
Ингибитор активатора плазминогена-1	Снижение [29, 30]
Холестерин липопротеинов низкой плотности	Снижение [27, 29]
Триглицериды	Снижение [27, 29]
Липопротеиновая липаза	Повышение [30]
Холестерин липопротеинов высокой плотности	Повышение [31]
Фибриноген	Снижение [30]
Агрегация тромбоцитов	Снижение [30]
Показатели метаболического синдрома	Снижение [24]

*Адаптировано по [23].

ную с диабетом [14]. По данным исследования ACCORD, у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые для достижения нормогликемии получали интенсифицированную гипогликемическую терапию, было выявлено увеличение смертности, но достоверных различий в начальной и конечной точке исследования получено не было. В исследовании ADVANCE не было получено достоверных различий по макрососудистым рискам в группах, получающих стандарт-

ную и интенсифицированную терапию [19]. Неоднозначные данные обуславливают необходимость дальнейшего исследования оптимальной гипогликемической терапии СД 2 типа. Однако недавний метаанализ [21] продемонстрировал значительное снижение ССЗ при интенсивном гликемическом контроле, хотя и не было достигнуто уменьшения общей смертности или частоты инфарктов.

Метформин и сердечная недостаточность

Сердечную недостаточность рассматривают как относительное противопоказание для назначения метформина из-за риска развития лактоацидоза, но, несмотря на это, были проведены работы, изучающие применение метформина у больных с сердечной недостаточностью. В недавнем обзоре рассмотрены данные восьми исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 типа с сердечной недостаточностью [21]. В трех исследованиях из данного обзора изучалось применение метфор-

мина у 3327 пациентов, и хотя ни одно из этих исследований не являлось рандомизированным, было показано, что терапия метформинотом снижала смертность на 14% по сравнению с другими гипогликемическими препаратами и инсулином. В России было проведено крупное популяционное исследование РЭМБО (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с сахарным диабетом у больных ХСН), продемонстрировавшее преимущества терапии метформинотом по сравнению с контрольной группой в отношении течения сердечной недостаточности [22].

Метаболические эффекты метформина

Улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально связанных с терапией метформинотом, можно объяснить ее положительным влиянием на метаболические факторы риска ССЗ [23]. Положительное действие метформина в отношении метаболических факторов представлено в таблице 1. Терапия метформинотом была эффективна в отношении показателей дислипидемии и коагуляции, веса и индекса массы тела. Причем снижение антропометрических показателей превышало подобное на терапии препаратами сульфанилмочевинны. Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) продемонстрировала уменьшение случаев метаболического синдрома на 17% среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с плацебо. Несмотря на то что изменение образа жизни приводило к снижению частоты метаболического синдрома на 41% и улучшению всех его показателей, терапия метформинотом была результативнее в отношении изменения показателей окружности талии, контроля гликемии и повышения уровня липопротеинов высокой плотности [24]. Положительное влияние метформина на метаболические показатели связывают с механизмом его действия.

Метформин – единственный бигуанид, рекомендованный к применению Европейской группой по разработке тактики ведения СД 2 типа. Терапия метформинотом широко распространена во всех странах мира. По частоте назначения больным СД 2 типа метформин занимает лидирующие позиции среди других пероральных сахароснижающих препаратов.



Механизм действия метформина

До недавнего времени механизм действия метформина оставался неясным, но последние исследования показали, что метформин вызывает фосфорилирование цАМФ – коактиватора CREB-протеина, что приводит к уменьшению экспрессии гена, индуцирующего глюконеогенез [5]. Кроме этого, метформин увеличивает инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы в периферических тканях, улучшая гликемический контроль и уменьшая концентрацию свободных жирных кислот – субстрата, доступного для глюконеогенеза [25]. Все это обуславливает основные метаболические эффекты метформина (рис. 1). Эти данные позволяют предположить, что терапия метформином может увеличивать продолжительность жизни пациентов и положительно влиять на их выживаемость.

Метформин и выживаемость

При сравнении эффективности различных гипогликемических препаратов оценивать их влияние на выживаемость достаточно трудно в связи с многочисленными факторами, влияющими на гликемический контроль, и, как следствие, сложным дизайном таких исследований. Тем не менее есть предположения о лучшей выживаемости пациентов, получающих метформин [26]. В рандомизированном исследовании UKPDS [32] среди пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа и ожирением, получавших интенсивную терапию препаратами сульфонилмочевины, инсулином или метформином, оценивалась их эффективность в сравнении со стандартной терапией или диетой. Лучшие результаты в отношении диабет-связанных исходов и общей смертности были у пациентов, получавших метформин (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97), по сравнению с теми, кому проводилась терапия препаратами сульфонилмочевины или инсулином. По сравнению с плацебо применение мет-



ЛПНП ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Рис. 1. Метаболические эффекты метформина*

*Адаптировано по [31].

формина значительно снижало общую смертность и смертность, связанную с диабетом. Назначение метформина 19 пациентам предотвращало смертельный исход у одного из них.

На сегодняшний день одним из самых известных и заслуживающих внимания препаратов метформина является Метфогамма («Вёрваг Фарма», Германия). Метфогамма имеет широкий спектр дозировок – 500, 850 и 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке. Терапия препаратом Метфогамма позволяет эффективно контролировать нарушения углеводного и жирового обмена и снижает многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП; положительно влияет на свертывающую систему крови, улучшает ее реологические свойства, уменьшает риск тромботических осложнений СД; способствует нормализации эндотелиальной функции; достоверно улучшает показатели массы тела, индекса массы тела и окружности талии и оказывает профилактическое действие относительно развития метаболического синдрома. Все это положительно влияет на прогноз и выживаемость, позволяет снизить количество катастрофических сердечно-сосудистых осложнений, общую смертность и смертность, связанную с диабетом, что осо-

бенно актуально для пациентов с сочетанием СД и ХБП, которые относятся к категории высочайшего риска ССЗ и их неблагоприятных осложнений.

Терапия Метфогаммой (метформин) рассматривается как достаточно безопасная относительно риска развития лактоацидоза, ее возможно назначать пациентам с 3-й стадией ХБП. Пограничным значением для начала терапии метформином считается СКФ 45–30 мл/мин/1,73м² (3В стадия ХБП). Абсолютным противопоказанием для метформина является СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (4-я стадия ХБП). Таким образом, назначение Метфогаммы пациентам с сочетанием СД 2 типа и ХБП 1–3-й стадии можно считать оправданным, безопасным и перспективным.

В заключение следует отметить, что в настоящее время метформин – единственный бигуанид, рекомендованный к применению Европейской группой по разработке тактики ведения СД 2 типа (European NIDDM Policy Group, 1993). Терапия метформином широко применяется во всех странах мира. По частоте назначения большим СД 2 типа метформин занимает лидирующие позиции среди других пероральных сахароснижающих препаратов. ☺

Литература
→ С. 91–92