

В.В. ТОЛКАЧЕВА,
С.В. Виллевальде,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН

Применение метформина у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Сахарный диабет (СД) является основным фактором риска, ассоциированным с высокой частотой ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Уже к середине XX столетия стало понятно, что ОИМ является основной причиной смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Метформин – единственный препарат класса бигуанидов, который применяется в клинической практике в течение длительного времени и достоверно снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска. Кардиопротективные свойства метформина не связаны с его антигипергликемическим эффектом. Отмечено, что он может уменьшать размер инфаркта миокарда у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также оказывает положительное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний путем улучшения липидного профиля, снижения проявлений окислительного стресса и усиления устойчивости сосудов к повреждению. Выявлено, что при длительном применении метформина снижает частоту миокардиальной ишемии, замедляет прогрессирование толщины интимы-меди сонной артерии и улучшает периферический артериальный кровоток. Все эти факторы способствуют замедлению развития атеросклероза и, как следствие, предупреждают развитие инфаркта

миокарда у пациентов высокого риска.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Известно, что гипергликемия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с острым инфарктом миокарда (ОИМ), ассоциирована с высоким риском ранних и отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с известным СД 2 типа.

В настоящее время можно говорить о многократном улучшении кардиологической помощи с выделением нескольких основополагающих этапов, таких как появление отделений неотложной терапии для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (эра отделений неотложной терапии, 1962-1984 гг.), активное применение тромболитических препаратов (тромболитическая эра, 1984-2000 гг.), чрескожной коронарной ангиопластики (эра коронарных вмешательств, с 2000 г. по настоящее время) (1). Однако независимо от этапа наличие СД у пациентов с ОИМ приводит к удвоению риска смерти в раннем постинфарктном периоде по сравнению с общей популяцией (рисунок 1). Проведение последних обладает рядом преимуществ в сравнении с тромболитической терапией у пациентов с ОИМ и сопутствующим СД 2 типа, а также одинаково эффективно у пациентов с/без СД. Несмотря на современные методы лечения, пациенты с СД характеризуются более высокой частотой поражения левой коронарной и/или 3 коронарных артерий, а также

достоверно более высокими показателями смертности и развития острого/повторного ИМ на фоне острого коронарного синдрома независимо от проведения чрескожных коронарных вмешательств (исследование FRISC II). По данным многофакторного анализа, проведенного в группе инвазивной терапии, включающего информацию о факторах риска, количестве пораженных артерий и др., СД остается независимым предиктором смерти у пациентов с ОКС (2) (рисунок 2).

Высокая частота внутрибольничной смертности у пациентов с известным СД, госпитализированных с ОКС, отмечена во многих исследованиях (таблица 1) (3) и составляет 7-18% в первые 30 дней, 15-34% в течение 1 года и около 43% в течение 5 лет. Относительный риск общей смерти, стандартизованный по исходным характеристикам, сопутствующим заболеваниям и терапии СД, варьирует от 1,3 до 5,4 с более высокими показателями у женщин. Частота повторного ИМ, инсульта и смертности в течение 1 года после ОИМ одинакова в группах пациентов с впервые выявленным, а также известным СД (4).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Вопрос о роли гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС остается открытым. Пока трудно сказать, является ли гипергликемия фактором риска или прямым медиатором постинфарктных осложнений.

Широко обсуждаются в литера-

Таблица 1. СД и общая смертность у пациентов с острым коронарным синдромом

Год	Название	Диагноз ОКС	n (СД)	Длительность наблюдения	Общая смертность в группе СД против группы без СД	ОР (ДИ 95%)
1985-1992	MONICA-Augsburg	Q-ИМ	2210 (468)	30 дней 5 лет	12,6% против 7,3%; 42,5% против 11,5%	1,64 (1,4-1,95)
1988-1989	Rotterdam	Нестабильная стенокардия	282 (-)	1, 3, 5, 7 лет	6%, 12%, 19%, 24% (в группе СД)	1,89 (1,07-3,36)
1989-1993	The Onset Study	ОИМ	1935 (399)	3, 7 года	29% против 13%	1,7 (1,3-2,1) (муж. -1,3; жен. - 2,7)
1990-1995	Zwolle	ИМ с подъемом сегмента ST	395 (74)	7, 5 лет	48% против 28%	2,3 (1,5-3,5)
1988-1998	Sahlgrenska	ИМ без Q, нестабильная стенокардия	4341 (722)	30 дней 1 год	13% против 7,5%; 33,7% против 20,2%	1,6 (1,4-1,9)
1990-1993	GUSTO-I	ИМ с подъемом сегмента ST	41021 (5944)	30 дней 1 год	10,5% против 6,2%; 14,5% против 8,9%	1,77 (-)
1994-1995	GUSTO-IIb	ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия	12142 (2175)	30 дней	6,9% против 4,1%; 8,4% против 5,5%; 6,2% против 3,3%	1,75 (1,5-2,1) 1,34 (1,2-1,6) 1,94 (1,5-2,5)
1994-2000	MITRA	ИМ с подъемом сегмента ST	8206 (1489)	1,5 года	19,1% против 10,4%	1,5 (1,3-1,8)
1995-1996	OASIS	ИМ без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия	8013 (1718)	2 года	18% против 10%	1,56 (1,4-1,8) (муж. - 1,28; жен. - 1,98)
1995-1998	RIKS-HIA	ОИМ	25633 (5193)	1 год	муж.: 22,3% против 13%; жен.: 26,1% против 14,4%	1,92 (1,7-2,1) 2,1 (1,9-2,4)
1996-1998	FRISC-II	ИМ без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия	2158 (299)	2 года	Без коронарного вмешательства: 12,5% против 2,7%; Коронарное вмешательство: 7,7% против 1,4%	(-) 5,43 (2,1-14,1)
1999-2001	VALIANT	СН в течение 5 дней после ОИМ	14703 (известный СД - 3400, впервые выявленный - 580)	1 год	(-)	1,43 (1,3-1,6) 1,5 (1,2-1,9)

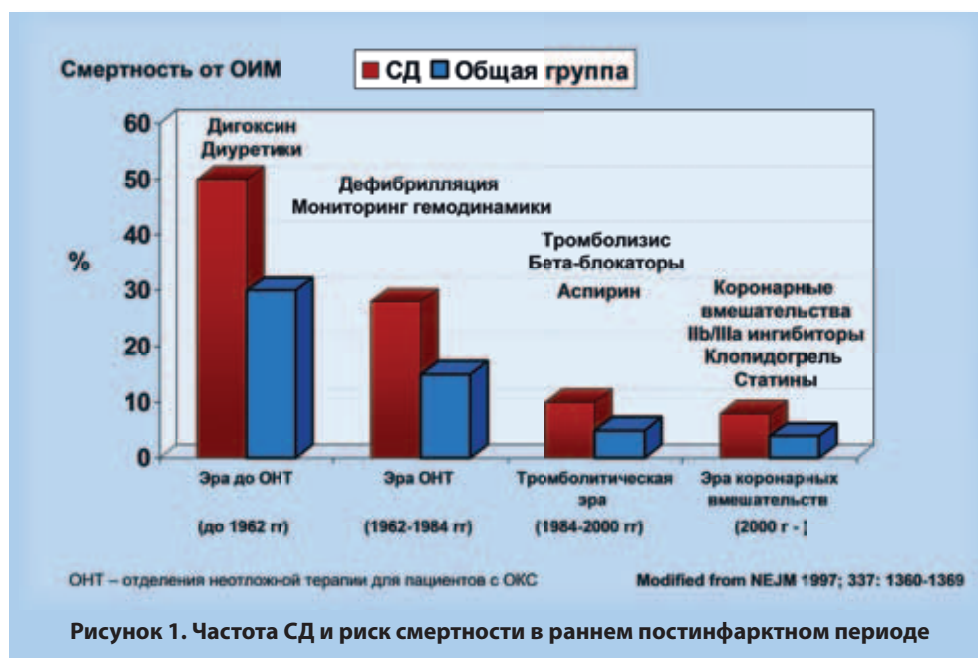
Примечание: «-» – данные отсутствуют

туре две точки зрения, одна из которых заключается в том, что гипергликемия у пациентов с ОКС является следствием выраженного адренергического стресса, другая же рассматривает гипергликемию как наличие ранних недиагностированных нарушений углеводного обмена у пациентов без известного СД 2 типа.

Основными патофизиологическими механизмами, играющими важную роль в развитии ранних и отдаленных клинических исходов у пациентов с СД 2 типа, являются:

- нарушения функции сосудов, в частности эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление и окислительный стресс;
- инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы;
- липидные нарушения;
- нарушение свертывания крови и функции тромбоцитов.

Гипергликемия увеличивает продукцию факторов воспаления моноцитами и связывание воспалительных клеток эндотелием, что



может не только способствовать атерогенезу, но и приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки. Наличие хронической гипергликемии приводит к необра-

тиму неферментативному гликолизу циркулирующих протеинов, называемых «конечными продуктами гликолиза». Последние способствуют ряду неблагоприятных

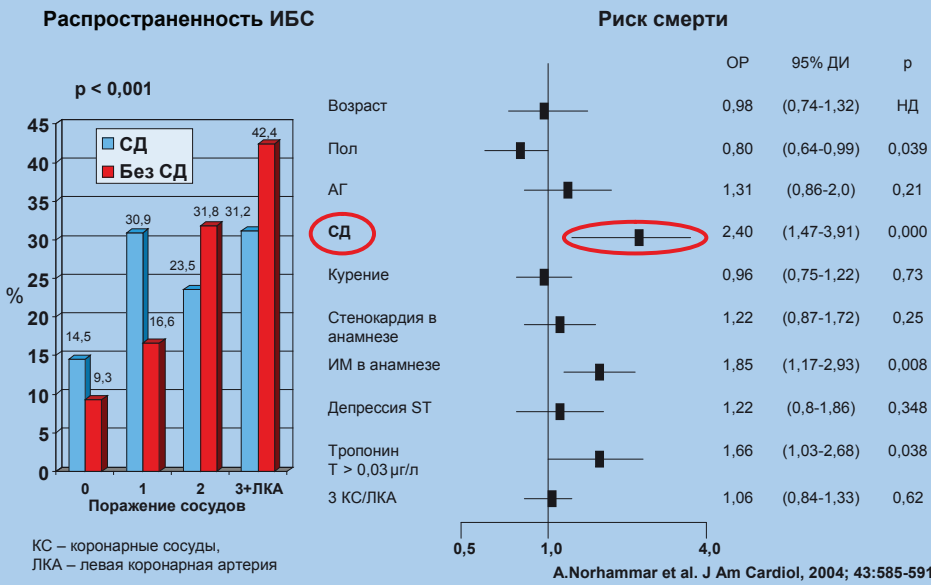


Рисунок 2. Сахарный диабет – основной фактор риска у пациентов с острым коронарным синдромом

гической активности оксида азота и повышенным высвобождением эндотелина, что приводит к микрососудистому спазму и снижению перфузии миокарда у пациентов с СД 2 типа и чрескожной коронарной ангиопластикой. Таким образом, наличие хронической гипергликемии может индуцировать выраженное сосудистое воспаление (5), способствовать нарушению перфузии миокарда (6) у пациентов с ОКС и, как следствие, увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений.

При изучении вклада острой и хронической гипергликемии в развитие окислительного стресса у пациентов с СД 2 типа оказалось, что основным пусковым моментом является не длительно существующая хроническая гипергликемия (или небольшие колебания глюкозы в постпрандиальном периоде), а остро возникшие колебания гликемии с широким размахом значений (7). Острое повышение гликемии оказывает множественное влияние на органы и системы. Гипергликемия у пациентов с ОИМ независимо от степени повышения глюкозы приводит к изменению энергетического метаболизма в тканях, нарушению перфузии миокарда, способствует изменению функции левого желудочка, повышению протромботических факторов, развитию воспалительных и инфекционных осложнений (таблица 2).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТФОРМИНА

Как перед врачами общей практики, так и перед другими специалистами стоят одинаковые задачи – назначить клинически обоснованное, экономически выгодное лечение, которое в то же время будет соответствовать рекомендованным стандартам, обеспечивать адекватный гликемический контроль и достоверно снижать риск осложнений.

Не вызывает сомнения факт, что подбор оптимального антигликемического режима пациенту с СД 2 типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний является своеобразным вызовом. Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующие позиции в структуре

Таблица 2. Влияние гипергликемии на органы и системы у пациентов с ОИМ, чрескожной коронарной ангиопластикой и другими тяжелыми заболеваниями

Изменение метаболизма	СЖК
	Гликолиз
	Окисление глюкозы
Нарушение перфузии	Эндотелиальная функция
	Отсутствие восстановления кровотока
	Вязкость крови
Нарушение функции левого желудочка	Ишемическое прекондиционирование
	Окислительный стресс
Протромботический статус	Агрегация тромбоцитов
	Фибринолиз
	Вязкость крови
	Факторы свертывания
Воспаление	Лейкоциты
	Фагоциты
	Цитокины, хемокины, биомаркеры

эффектов в отношении эндотелиальных и воспалительных клеток, в частности продукции цитокинов и прокоагулянтов, которые играют роль в развитии атеротромботических изменений. Помимо того, гипергликемия усиливает нежелательное влияние атерогенных субстратов, таких как липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и окисленных ЛПНП. *In vitro* выявлено, что гипергликемия и С-реактивный белок (СРБ) совместно увеличивают продукцию сосудистой стенкой

молекул адгезии и хемотаксического фактора моноцитов (MCP-1). Это приводит к отложению клеток воспаления по ходу сосудов, способствуя нестабильности атеросклеротической бляшки. Помимо этого, гипергликемия ассоциирована с нарушенным протромботическим статусом и повышенной активацией тромбоцитов у пациентов со стабильным течением заболевания. Дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов сопровождается снижением биоло-



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Оригинальный метформин Глюкофаж доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

ООО «Ньюкомед Дистрибушнн Сентер»
119041 г. Москва, ул. Щаблицкая, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 523 16 11, Факс: +7 (495) 522 16 15



С момента постановки диагноза и на всех этапах лечения сахарного диабета типа 2





Рисунок 3. Дополнительные эффекты метформина

смертности пациентов с СД 2 типа, что частично можно объяснить наличием инсулинорезистентности. Метформин, который является бигуанидом и относится к инсулиновым сенситайзерам, может уменьшать размер инфаркта миокарда у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Это единственный препарат данного класса, который применяется в клинической практике в течение длительного времени. Вследствие того, что он приводит к достоверному снижению гипергликемии, и его эффективность подтверждена во многих клинических исследованиях, метформин является препаратом первого выбора у большинства пациентов с СД 2 типа вместе с рекомендациями по изменению образа жизни, по данным Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению СД (8).

Механизм действия пока точно неясен, однако наблюдаемое достоверное снижение гипергликемии натощак вследствие уменьшения гликогеногенеза в печени и улучшения чувствительности скелетной мускулатуры может быть обусловлено снижением уровня циркулирующих свободных жирных кислот (9, 10). Предполагают, что подобное влияние медируется путем активации аденозинмонофосфат (АМФ) протеинкиназы (11). Одним из основных преимуществ метформина перед другими классами является улучшение гликемии в сочетании с сохранением или снижением веса по причине подавления аппетита пациента (12).

Положительное влияние мет-

формина на другие сердечно-сосудистые факторы риска можно объяснить способностью усиливать действие инсулина (12). Выявлено улучшение суррогатных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема метформина, которое сопровождалось снижением частоты событий (12, 13). Несмотря на то что метформин является препаратом первого выбора у большинства пациентов с СД 2 типа, к сегодняшнему дню единственные проспективные данные о его влиянии на сердечно-сосудистые точки были получены в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (применялся оригинальный метформин Глюкофаж), пациенты которого составляли группу по первичной профилактике (14). В относительно небольшой подгруппе пациентов с избыточным весом, рандомизированных в группу монотерапии метформин, частота ИМ и смерти от ИБС снизилась на 39% ($p = 0,01$) и 50% ($p = 0,02$) соответственно в сравнении с пациентами, находящимися на диете. Частота инсультов в группе метформина также была ниже в сравнении с группой, получающей препараты сульфонилмочевины или инсулин.

При анализе ретроспективных данных 8872 пациентов пожилого возраста с СД, госпитализированных с ОИМ, не было выявлено достоверного влияния на смертность в течение 1 года ни в группе метформина (относительный риск (ОР) 0,92; 95% ДИ 0,81-1,06), ни в группе тиазолидиндиона (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80-1,05) в сравнении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином (15). В небольшой подгруппе пациентов ($n = 139$), получающих лечение метформин и тиазолидиндионами, было отмечено достоверное снижение смертности через 1 год наблюдения (согласованный ОР 0,52; 95% ДИ 0,34-0,82). Однако вышеуказанные результаты требуют подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

С первого взгляда может показаться, что метформин снижает сердечно-сосудистый риск путем эффективного контроля уровня

гликемии. Однако при ближайшем рассмотрении результатов исследования UKPDS в группе метформина снижение гликозилированного гемоглобина не отличалось от показателей, полученных в других группах лечения. Поэтому предполагают, что кардиопротективные свойства данного препарата не связаны с его антигипергликемическими эффектами (16, 17). Данное мнение подтвердилось наблюдением о том, что метформин не влияет на показатели глюкозы у грызунов, не страдающих сахарным диабетом (18), а улучшает функцию сердца после ишемии *in vitro* (19). Отмечено, что однократное введение препарата мышам с/без СД приводит к уменьшению размеров инфаркта миокарда без снижения показателей гликемии, даже при однократном приеме субтерапевтической дозы. Полученные данные являются клинически значимыми, так как показывают, что метформин теоретически можно назначать во время реперфузии коронарной артерии у пациентов с ишемией миокарда. Кардиопротективные свойства метформина не ограничены только возможностью снижения размера инфаркта миокарда. Он уменьшает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа при длительном использовании (14): улучшает липидный профиль, снижает проявления окислительного стресса и усиливает устойчивость сосудов (рисунок 3) (17). Все это способствует замедлению развития атеросклероза и, как следствие, предупреждает развитие инфаркта миокарда.

При проведении мета-анализа по сравнительной оценке пероральных антидиабетических препаратов в отношении длительного кардиоваскулярного риска в 40 клинических исследованиях было выявлено несомненное преимущество метформина в отношении сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,74, 95%ДИ 0,62-0,89), что косвенно подтверждает его протективные свойства. Достоверных различий по сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности между препаратами выявлено

Таблица 3. Частота развития сердечно-сосудистых исходов на фоне применения метформина и других пероральных антидиабетических препаратов

Ссылка	Длительность наблюдения, месяцы	Препараты	Дозы, (увеличение), мг	Кол-во пациентов в группе	Исходные характеристики групп			Клинические исходы, кол-во случаев		
					Средний возраст, лет	Муж, %	Средний HbA1C, %	Сердечно-сосудистая заболеваемость	Сердечно-сосудистая смертность	Общая смертность
Hermann L.S, 1994	6	Метформин ** + диета	1000 (3000)	38	60	63	7,3	2	Не отмечено	Не отмечено
		Глибурид** +диета	3,5 (10,5)	34	60	63	7,1	3	Не отмечено	Не отмечено
		Метформин + глибурид	500 (1500) 1,75 (5,25)	72	60	63	7,2	10	Не отмечено	Не отмечено
UKPDS Group, 1998 (UKPDS 33)	128	Метформин + диета	850 (2550)	342	53	46	7,3	39 ИМ, 12 инсульт	28	50
		Диета	–	411	53	47	7,1	73 ИМ, 23 инсульт	55	89
Horton E.S, 2000	6	Натеглинид	360	179	59	62	8,3	Не отмечено	0	0
		Метформин	1500	178	57	68	8,4	Не отмечено	1	1
		Плацебо	–	172	60	61	8,3	Не отмечено	0	0
Fonseca V., 2000	6,5	Метформин + плацебо	2500	113	59	74	8,6	Не отмечено	0	0
		Метформин + розиглитазон	2500 4	116	58	62	8,9	Не отмечено	1	1
		Метформин + розиглитазон	2500 8	110	58	68	8,9	Не отмечено	0	0
Gomes-Perez F.J., 2002	6,5	Метформин + плацебо	2500	34	53	29	9,8	1	0	Не отмечено
		Метформин + розиглитазон	2500 4	35	52	29	10,2	1	0	Не отмечено
		Метформин + розиглитазон	2500 8	36	54	19	9,7	2	0	Не отмечено
Virtanen K., 2003 Hallsten K., 2002	6,5	Метформин + диета	1000 (2000)	15	58	61	6,9	1	Не отмечено	Не отмечено
		Розиглитазон + диета	4 (8)	15	58	71	6,8	0	Не отмечено	Не отмечено
		Плацебо	–	14	58	71	6,3	0	Не отмечено	Не отмечено
Fujioka K., 2003	6	Метформин IR	1000	71	54	44	7,1	0	0	0
		Метформин ER	1000	75	54	45	7,0	Непонятно (0-4)	0	0
		Метформин ER	1500	71	55	39	7,0	Непонятно (0-4)	0	1
Garber A.J., 2003	4	Метформин	500 (2000)	164	55	43	8,5	Не отмечено	Не отмечено	0
		Глибурид	2,5 (10)	151	55	44	8,7	Не отмечено	Не отмечено	0
		Метформин +глибурид	250 (1000) 1,25 (5)	171	56	44	8,8	Не отмечено	Не отмечено	2
Goldstein B.J., 2003	4	Метформин	500 (2000)	76	57	62	8,7	Не отмечено	0	0
		Глипизид	30	84	57	64	8,9	Не отмечено	0	0
		Метформин + глипизид	500 (2000) 5 (20)	87	55	59	8,7	Не отмечено	0	0
Scherthner G., 2004	12	Метформин + плацебо + диета	850 (2500)	597	56	58	8,7	13	Не отмечено	2
		Пиоглитазон + плацебо + диета	30 (45)	597	57	53	8,7	12	Не отмечено	3
Lawrence J.M., 2004	6	Метформин	500 (1500)	21	60	60	8,0	0	1	1
		Пиоглитазон	30 (45)	21	60	70	7,4	0	0	0
		Гликлазид	80 (160)	22	64	65	7,9	1	0	0
Hanefeld M., 2004	12	Метформин *	850 (2550)	320	60	55	8,8	13	Не отмечено	2
		Пиоглитазон *	15 (45)	319	60	54	8,8	10	Не отмечено	1
Bailey C.J., 2005	6	Метформин гидрохлорид	2500 (3000)	280	58	57	7,5	Не отмечено	0	0
		Метформин + розиглитазон	2000 4 (8)	288	58	58	7,4	Не отмечено	1	1
Cryer D.R., 2005 (CORMIC)	12	Метформин *	500 (2500)	7227	58	49	Не отмечено	237	506	80
		Обычная терапия *	–	1505	59	50	Не отмечено	49	136	20

Примечание: * препараты добавляются к основной терапии; ** добавление препаратов если не достигнуто целевое значение гликозилированного гемоглобина

Таблица 4. Отношение рисков при сравнительной оценке метформина с другими антигипергликемическими препаратами в отношении сердечно-сосудистых конечных точек

Конечная точка	Кол-во исследований	Общее число участников	Суммарный ОР (95% ДИ)	p
Сердечно-сосудистая заболеваемость	7	11986	0,85 (0,69-1,05)	0,22
Сердечно-сосудистая смертность	6	11385	0,74 (0,62-0,89)	0,27
Общая смертность	9	13046	0,81 (0,60-1,08)	0,58

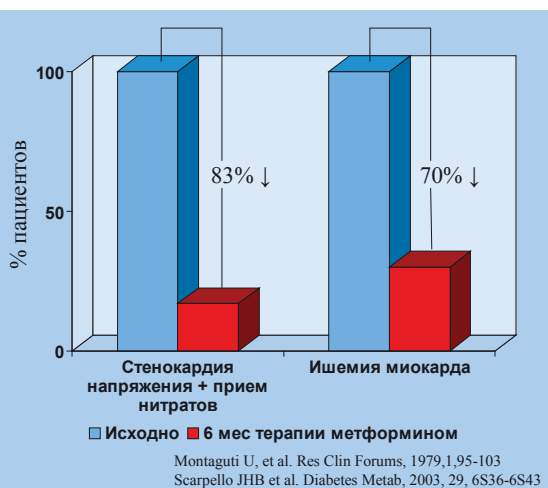


Рисунок 4. Уменьшение симптомов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих метформин

не было (см. таблицу 3) (20). Общее число пациентов и количество исследований, вошедших в анализ, представлено в таблице 4.

В исследовании DIGAMI-2, 1181 пациент с СД 2 типа, перенесшие ИМ, наблюдались в течение 2 лет. Не выявлено достоверных различий в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости между группами, получающими инсулин, препараты сульфонилмочевины или метформин. Риск развития повторного ИМ достоверно увеличивался на фоне терапии инсулином, тогда как метформин производил протективный эффект (21).

S. Sgambato оценил влияние метформина на частоту повторного ИМ, стенокардии напряжения и других коронарных событий у 310 пациентов с ишемической кардиопатией в течение 3 лет. Не все пациенты, включенные в анализ, имели подтвержденный СД 2 типа, хотя большинство характеризовались наличием дисгликемии, 34% имели СД 2 типа, 52% – нарушение толерантно-

сти к глюкозе и только 14% имели нормальные показатели гликемии. Частота всех изучаемых исходов была достоверно ниже в группе, получающей лечение метформином, в сравнении с контрольной. Наибольшее влияние было выявлено на показатели повторного ИМ, так, в группе контроля частота составляла 8,9%, в группе метформина – 1,6%, различия были статистически достоверны ($p = 0,003$). Снижение частоты стенокардии напряжения на фоне лечения метформином также достигло статистической значимости ($p = 0,051$) (22).

Пациенты с ОКС находятся в группе риска развития повторного ИМ. Влияние метформина на ишемию миокарда оценивалось у 254 пациентов с гиперлипидемией в рамках сердечно-сосудистых заболеваний и различным гипергликемическим статусом (от гипергликемии до нормогликемии). Из общей группы была выявлена подгруппа из 42 пациентов, регулярно получающих глицерилтринитрат по поводу стенокардии напряжения. Через 6 месяцев приема метформина 33 пациента отказались от приема нитратов. Было выявлено снижение частоты миокардиальной ишемии по данным ЭКГ у 2/3 пациентов (рисунок 4) (22).

Как известно, пациенты с СД 2 типа, особенно с ИМ в анамнезе, характеризуются частым сосудистым поражением из-за распространенного атеросклероза и, как следствие, ранней сердечно-сосудистой заболеваемости, требующей срочного вмешательства. Толщина интимы-медии сонной артерии является одним из факторов риска коронарной смерти у пациентов с заболеваниями сосудов. При исследовании толщины интимы-медии сонной артерии у пациентов с исходно повышенным значением данного по-

казателя через 3 года наблюдения было выявлено достоверное замедление прогрессирования у пациентов, получающих метформин ($0,007 \pm 0,068$ мм/год) в сравнении с гликлазидом ($0,037 \pm 0,048$ мм/год) и глибенкламидом ($0,056 \pm 0,056$ мм/год). Достоверно меньший показатель толщины интимы-медии в группе метформина наблюдался несмотря на то, что исходно пациенты этой группы характеризовались старшим возрастом и более длительным СД 2 типа (22).

Метформин улучшает периферический артериальный кровоток у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Улучшение периферического кровотока на 17% в группе метформина наблюдалось через 3 месяца его применения, через 6 месяцев данный показатель увеличивался до 40% ($p < 0,05$ и $< 0,01$ по сравнению с исходными показателями соответственно) в отличие от группы плацебо (22).


В исследовании HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of the Metabolic Effects) было включено 390 пациентов с СД 2 типа, получающих в дополнение к терапии инсулином метформин или плацебо. В исследование включались пациенты независимо от индекса массы тела. Пациенты в группе метформина в комбинации с инсулином были несколько старше, характеризовались большим числом сердечно-сосудистых заболеваний и меньшим числом курильщиков. Первичными конечными точками для оценки были общее число микрососудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Вторичными конечными точками были фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые заболевания и микрососудистые заболевания по отдельности. Период наблюдения составлял 4,3 года. В конце исследования не было выявлено достоверного снижения риска первичных исходов. Однако терапия метформином достоверно снизила риск вторичных сердечно-сосудистых исходов, таких как ИМ, инсульт, восстановление периферических артерий, на 39% ($p = 0,02$). Снижение, наблюдаемое в отношении вторичных микрососу-

дистых исходов, было недостоверно ($p = 0,43$). Комбинация инсулина и метформина способствовала уменьшению потребности в инсулине и улучшению гликемического контроля в сравнении с группой инсулин + плацебо. Частота гипогликемии была сопоставима между группами (23).

На основании существующих данных, полученных в доказательной медицине, до тех пор, пока у пациента нет противопоказаний, таких как почечная недостаточность, метформин остается препаратом первого выбора у пациентов с СД и ИБС. Сердечная недостаточность не является в настоящее время противопоказанием для назначения метформина. Поэтому его можно с осторожностью назначать пациентам с компенсированной сердечной недостаточностью, однако при наличии острой или декомпенсированной форм его лучше не назначать. Необходимо учитывать алгоритм титрации метформина (8). Начинать лечение следует с низкой дозы метформина (500 мг) однократно или 2 раза в день во время еды (завтрак и/или ужин) или 850

мг однократно. Через 5-7 дней при отсутствии побочных явлений поддерживающая доза составляет 850 мг/сут. или 500 мг 2 раза в день (до завтрака и/или ужина). При возникновении нежелательных явлений на фоне поддерживающей терапии рекомендовано снижение дозы с попыткой вернуться к поддерживающим дозам позже. Максимальная доза метформина составляет 1000 мг 2 раза в день, но чаще всего это 850 мг 2 раза в день. Несколько более эффективной является доза 2500 мг/день. Однако развитие гастроинтестинальных побочных явлений могут ограничивать использование более высоких доз препарата.

Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести, такие как тошнота, боль в животе и диарея, выявленные у 30% пациентов (12). Выявлена зависимость частоты нежелательных явлений от дозы получаемого препарата, в связи с чем рекомендовано принимать метформин во время еды. Тошнота связана со скоростью

титрации дозы (12), поэтому не следует увеличивать дозу метформина более чем на 500 мг в сутки (12). Большинство пациентов достаточно хорошо переносят его прием. Другим возможным нежелательным явлением является лактоацидоз. Однако в сравнении фенформином, который был снят с производства 30 лет назад, частота последнего наблюдается в 10-20 раз реже. Одним из предрасполагающих факторов к его развитию является наличие у пациентов почечной дисфункции и других состояний, таких как хронические заболевания легких и застойная сердечная недостаточность (12, 24). Не следует назначать метформин пациентам с креатинином $\geq 1,5$ мг/дл у мужчин или $\geq 1,4$ мг/дл у женщин. По причине высокой эффективности и длительного применения в клинической практике метформин остается на данный момент основным препаратом для лечения СД 2 типа и доступен не только в качестве дженериков, но и в оригинальной версии. В скором времени в России мы ожидаем метформин с длительным периодом высвобождения. 

Литература

- Braunwald E. Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities // *New Engl J Med*. 1997; 337: 1360-1369.
- Norhamar A., Malmberg K., Diderholm E., Laverqvist B., Lindahl B., Ryden L., Walentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 585-591.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl260*.
- Anguilar D., Solomon S.D., Kober L., Rouleau J.L., Skali H., McMurray J.J., Francis G.S., Henis M., O'Connor C.M., Diaz R., Belekov Y.N., Varshavsky S., Leimberger J.D., Velazquez E.J., Califf R.M., Pfeffer M.A. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial // *Circulation*. 2004; 21: 1572-1578.
- Ray K., Cannon C., Morrow D. et al. Synergistic relationship between hyperglycemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: analysis from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18 // *Eur Heart J*. 2007; 28: 806-813.
- Prasad A., Stone G.W., Stuckey T.D. et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 508-514.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of Oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes // *JAMA*. 2006; 295: 1681-1687.
- Nathan D.M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. 2009; 32: 1-11.
- Hundal R.S. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2000; 49: 2063-2069.
- Del Prato S., Marchetto S., Pipitone A., Zanon M., Vigili de Kreutzenberg S., Tiengo A. Metformin and free fatty acid metabolism // *Diabetes Metab Rev*. 1995; 11: 33-41.
- Zhou G et al. A Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J Clin Invest*. 2001; 108: 1167-1174.
- Sheehan M.T. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach // *Clin Med Res*. 2003; 1: 189-200.
- Palumbo P.J. Metformin: effects on cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J Diabetes Complications*. 1998; 12: 110-119.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
- Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y., Kosiborod M., Foody J.M., Setaro J.F., Havranek E.P., Krumholz H.M. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1680-1689.
- Calvert J.W., Gundewar S., Jha S. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling // *Diabetes*. 2008; 57: 696-705.
- Kirpichnikov D., McFarlane S., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann Intern Med*. 2002; 137: 25-33.
- Verma S., McNeill J.H. Metformin improves cardiac function in isolated streptozotocin-diabetic rat hearts // *Am J Physiol*. 1994; 266: 714-719.
- Legtenberg R.J., Houston R.J., Oeseburg B., Smits P. Metformin improves cardiac functional recovery after ischemia in rats // *Horm Metab Res*. 2002; 34: 182-185.
- Selvin E. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetic medications // *Arch Intern Med*. 2008; 168 (2): 2070-2080.
- Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial // *European Heart Journal*. 2008; 29: 166-176.
- Scarpello JHB. Improving survival with metformin: the evidence base today // *Diabetes Metab*. 2003; 29: 36-43.
- Kooy A. et al. Long-term effects of metformin on metabolic and microvascular and macrovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus // *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169: 616-625.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. The Multi-center Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl J Med*. 1995; 333: 541-549.