

Современная тактика снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью применения метформина

**С. Р. Гиляревский, доктор медицинских наук, профессор
И. М. Кузьмина**

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, рандомизированные клинические испытания.

Теоретически снижение уровня глюкозы в крови должно приводить к уменьшению риска развития сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), однако эффективность применения гипогликемических препаратов доказана только для снижения риска развития микрососудистых осложнений. Ни в одном из четырех рандомизированных клинических испытаний (РКИ), посвященных оценке эффективности более интенсивных режимов гипогликемической терапии для снижения риска развития осложнений сосудистых заболеваний, не удалось подтвердить гипотезу о более выраженном уменьшении риска развития макрососудистых осложнений за счет применения тактики более интенсивного снижения уровня глюкозы в крови. Результаты исследований UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [1], ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [2], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [3] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [4] свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния гипогликемической терапии на риск развития макрососудистых осложнений СД. Более того, исследование ACCORD было прекращено досрочно в связи с тем, что при быстром снижении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в группе интенсивного режима гипогликемической терапии (в течение первых 4 месяцев в этой группе уровень HbA_{1c} снижался в среднем с 8,1% до 6,7%, а в группе стандартного режима — с 8,1% до 7,5%) отмечалось увеличение смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Таким образом, отмечалось несоответствие между результатами крупных рандомизированных клинических испытаний, в ходе выполнения которых не подтвердилась гипотеза об эффективности применения более интенсивных режимов гипогликемической терапии для снижения частоты развития осложнений ССЗ, и результатами большого числа наблюдательных исследований, свидетельствующих о сильной связи между повышенным уровнем глюкозы в крови и риском развития осложнений ССЗ.

Одним из подходов к снижению риска развития макрососудистых осложнений СД, по-видимому, можно считать длительность терапии. Об этом свидетельствуют результаты длительного наблюдения за участниками исследования UKPDS [5]. Причем следует отметить, что эффективность профилактики развития инфаркта миокарда (ИМ) оказалась выше в подгруппе применения метформина по сравнению с подгруппой, в которой больные применяли препараты сульфонилмочевины и инсулин.

Мнение экспертов о тактике применения гипогликемических препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа

Обратимся к мнению экспертов Американской ассоциации диабетологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета по поводу тактики лечения больных с СД, которые были опубликованы в 2009 и 2010 гг. [6–8].

Основные положения этой тактики включают: начало вмешательства в момент установления диагноза с применением метформина в сочетании с вмешательствами по изменению образа жизни (диетотерапия и физические нагрузки), а также своевременное усиление терапии с добавлением других препаратов (включая раннее начало инсулинотерапии) с целью достижения и поддержания желаемых уровней глюкозы в крови (т.е. уровня HbA_{1c} менее 7% у большинства больных). Общая задача лечения заключается в достижении и поддержании желаемого уровня глюкозы в крови, а также в своевременном изменении тактики лечения в отсутствие достижения целей терапии.

Выбор конкретных гипогликемических препаратов и порядок их назначения может быть не так важен, как достижение и поддержание желаемых уровней глюкозы в крови [6]. Начальную инсулинотерапию в момент установления диагноза рекомендуется применять в тех случаях, когда у больных отмечается снижение массы тела или имеются выраженные субъективные симптомы или объективные признаки гипергликемии.

Эксперты считают, что у большинства больных СД 2-го типа мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению и поддержанию желаемого уровня метаболических показателей из-за невозможности снизить массу тела, а также в связи с прогрессированием СД или сочетанием этих факторов [6]. Именно поэтому сформировалось устойчивое мнение о том, что прием метформина следует начинать одновременно с применением вмешательств по изменению образа жизни сразу после установления диагноза СД в отсутствие определенных противопоказаний, которые подробнее будут рассматриваться далее. В течение 1–2 месяцев рекомендуют подбирать дозу метформина до максимально эффективной. При сохранении устойчивой гипергликемии с клиническими проявлениями следует учитывать возможность быстрого добавления к метформину гипогликемических препаратов других классов.

Таким образом, среди пероральных гипогликемических препаратов (ПОГП) одно из основных мест в лечении СД 2-го типа занимает метформин, при неэффективности применения которого к терапии добавляют пиоглитазон и препараты сульфонилмочевины.

Остановимся подробнее на доказательствах эффективности применения метформина для снижения риска развития осложнений ССЗ.

Возможные механизмы положительного влияния приема метформина на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [9]

Таблица

Предполагаемый механизм действия метформина	Эффект, обусловленный данным механизмом действия
Улучшение чувствительности к инсулину (снижение инсулинорезистентности)	Уменьшение выраженности физических расстройств (ФР), связанных с метаболическим синдромом
	Уменьшение выраженности гиперинсулинемии и токсического действия глюкозы
Уменьшение выраженности дислипидемии	Замедление развития атеросклероза
Уменьшение массы тела и выраженности центрального ожирения	Уменьшение объема висцерального жира сопровождается улучшением чувствительности к инсулину
Усиление фибринолитических свойств крови	Снижение риска развития внутрисосудистого тромбоза
Антиоксидантное действие	Уменьшение апоптоза клеток эндотелия
	Уменьшение выраженности окислительного повреждения компонентов клетки
Нейтрализация конечных продуктов гликозилирования	Возможное уменьшение повреждения ключевых ферментов и тканей
Снижение экспрессии молекул адгезии эндотелия	Уменьшение адгезии клеток воспаления к эндотелию
	Замедление развития атеросклероза
Уменьшение дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	Замедление развития атеросклероза
Уменьшение захвата липидов макрофагами	Замедление развития атеросклероза
Улучшение микроциркуляции	Увеличение доставки питательных веществ к тканям с кровью

Влияние приема метформина на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты основной части исследования UKPDS, включавшего больных с впервые диагностированным СД 2-го типа, медиана продолжительности наблюдения за которыми достигала 11 лет, свидетельствовали о том, что прием метформина, в отличие от применения препаратов сульфонилмочевины и инсулина, приводит к статистически значимому снижению общей смертности, смертности от причин, связанных с СД, смертности от ИМ, а также комбинированного показателя, включавшего 21 осложнение СД. Поскольку применение других типов гипогликемической терапии сопровождалось сходным снижением уровня глюкозы в крови, но не приводило к снижению риска развития осложнений ССЗ, результаты исследования UKPDS стали основанием для того, чтобы считать, что применение метформина обуславливает профилактику осложнений ССЗ независимо от его гипогликемического действия [1].

Прием метформина противодействует развитию резистентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность ее атерогенных эффектов [10, 11]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали об уменьшении выраженности дислипидемии на фоне приема метформина [12]. Применение метформина у больных СД 2-го типа в течение 12 недель приводило к статистически значимому снижению концентрации общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на 0,52; 0,4 и 0,2 ммоль/л соответственно, но в отсутствие статистически значимого влияния на уровень ХС липопротеинов высокой плотности [13]. Предположительные механизмы положительного действия метформина суммированы в таблице.

Обычно на фоне приема метформина отмечается умеренное снижение массы тела, которое связывают с перераспределением жировой ткани из висцеральных отложений жира в подкожные, что сопровождается менее высоким риском развития осложнений ССЗ [14].

Нередко процессы свободнорадикального окисления, образования свободных радикалов и апоптоза развиваются одновременно и становятся важной причиной развития ремоделирования миокарда после ИМ [15, 16]. Антиоксидантное действие метформина считается еще одним механизмом, за счет которого применение этого препарата позволяет уменьшить повреждение клеток, обусловленное свободнорадикальным окислением [17].

Безопасность применения метформина и противопоказания к его использованию

Изменяются требования к эффективности и безопасности применения гипогликемических препаратов. В 2008 г. Администрация США по кон-

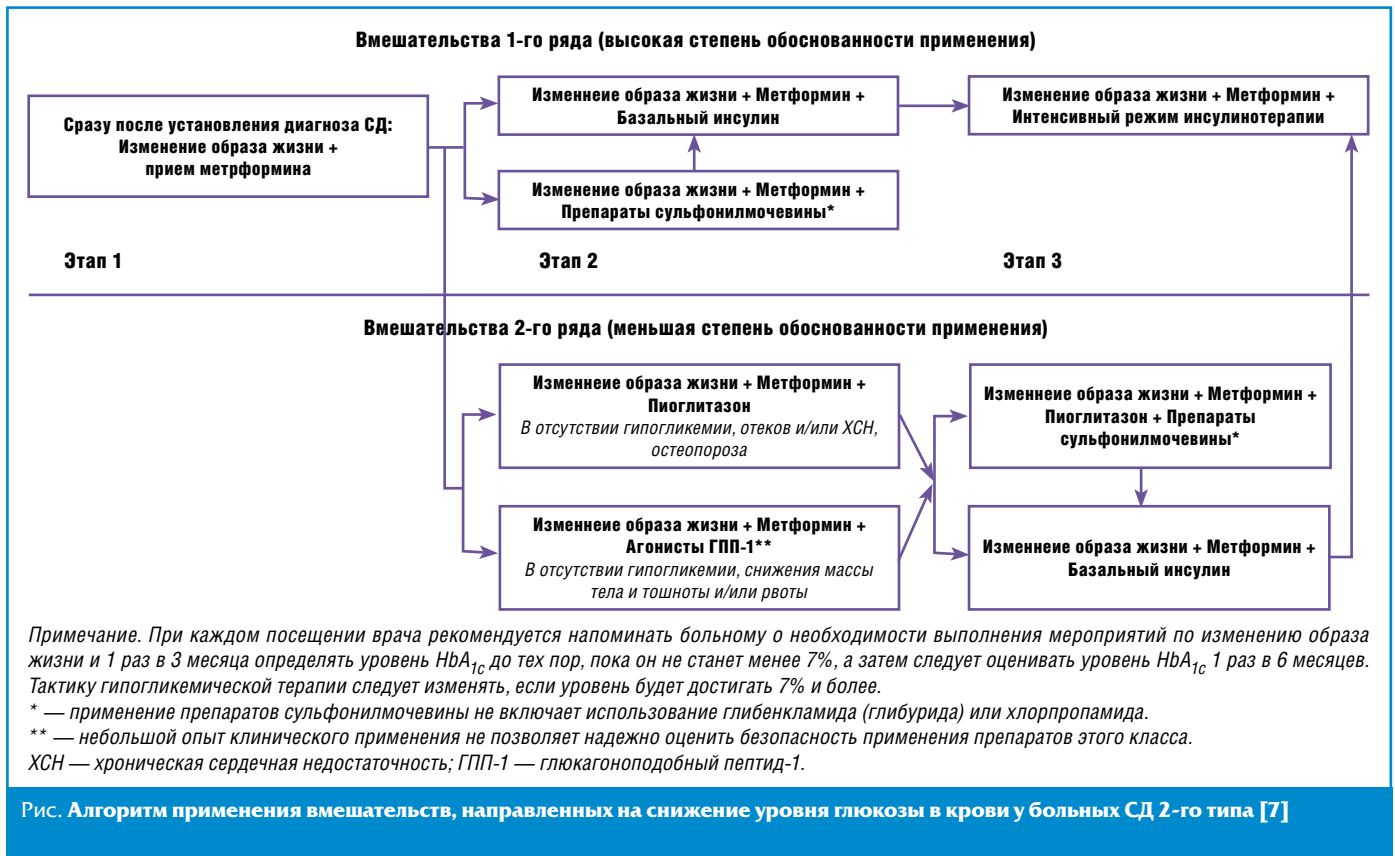
тролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов призвала фармацевтические компании при проведении клинических испытаний гипогликемических средств оценивать их влияние не только на уровень глюкозы в крови, но и на риск развития осложнений ССЗ [18].

Метформин не приводит к стимуляции секреции инсулина и не влияет на контррегуляторные механизмы образования глюкозы, поэтому развитие гипогликемии отмечается редко при его использовании в виде монотерапии [19].

Применение метформина противопоказано у больных с диабетическим кетоацидозом или диабетической прекомой; почечной недостаточностью или нарушением функции почек (например, при увеличении концентрации креатинина в крови более 135 и 110 мкмоль/л у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина менее 60 мл/мин); при острых заболеваниях, которые могут сопровождаться нарушением функции почек (например, при дегидратации, тяжелых инфекциях, шоке или внутрисосудистом применении йодсодержащих контрастных веществ), а также при острых и хронических заболеваниях, которые могут обуславливать гипоксию тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно развившийся ИМ или шок); печеночная недостаточность; острая алкогольная интоксикация; алкоголизм или кормление грудью. Следует отметить, что при лечении метформином периодически следует оценивать функцию почек.

Список противопоказаний к применению метформина в первую очередь определяется необходимостью уменьшить риск развития лактоацидоза. В то же время имеются клинические данные о том, что метформин можно применять у больных со слабовыраженным нарушением функции почек или других сопутствующих заболеваниях [20, 21]. Имеющиеся данные об улучшении клинических исходов и безопасности применения метформина у больных с противопоказаниями к его использованию стали основанием для изменения мнения о противопоказаниях к использованию этого препарата [20–25]. Результаты двух крупных когортных исследований, выполненных в Великобритании, свидетельствуют о том, что при уровне рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), соответствующей хронической почечной недостаточности 3 стадии (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации от 30 до 59 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела), не требуется отмена применения метформина [26, 27]. Таким образом, по мнению авторов, абсолютным противопоказанием к приему метформина может быть снижение СКФ менее 30 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела [27].

Таким образом, метаболические эффекты применения этого препарата и профилактическое действие на заболевание сосудов стали



основанием для того, чтобы рассматривать метформин как препарат первого ряда для лечения больных СД 2-го типа [28–30]. Обоснованность применения этого препарата не зависит от возраста, массы тела или выраженности гипергликемии (за исключением больных, у которых требуется применение инсулинотерапии).

Недавно были получены данные, подтверждающие необходимость раннего начала применения метформина сразу после установления диагноза СД. Результаты наблюдательного исследования [31], включавшего 1799 больных с СД 2-го типа, у которых отмечалась эффективность начальной терапии метформином со снижением HbA_{1c} менее 7%, свидетельствовали о том, что в течение 2–5 лет наблюдения в целом у 42% больных развилась вторичная неэффективность терапии, со средней частотой ее развития около 17% в год. Однако в подгруппе больных, у которых применение метформина было начато в течение 3 месяцев после установления диагноза СД частота развития вторичной неэффективности метформина составляла лишь 12,2% в год. Относительно невысокой (12,3% в год) оказалась частота развития вторичной неэффективности метформина и в подгруппе больных с исходным уровнем HbA_{1c} менее 7%. Таким образом, можно предположить, что рано начатая терапия метформином после установления диагноза СД при невысоком уровне HbA_{1c} позволяет сохранить функцию бета-клеток, увеличить период эффективного применения метформина и предотвратить развитие осложнений СД.

Учитывая расширение показаний к применению метформина у широкого круга больных с впервые выявленным СД, следует учитывать возможность применения как оригинального метформина, так и его непатентованных аналогов, или так называемых дженериков, например, Глиформина, который выпускается в дозировках 500, 850 и 1000 мг.

Заключение

Таким образом, для эффективной профилактики осложнений ССЗ у больных СД 2-го типа необходима рано начатая терапия ПОГП с доказанной эффективностью в сочетании с применением вмешательств по изменению образа жизни. В качестве препарата первого ряда в таких случаях используется метформин, который начинают

применять сразу после установления диагноза СД либо в виде монотерапии, либо в виде комбинированной терапии вместе с другими гипогликемическими средствами. ■

Литература

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)//Lancet. 1998; 352: 837–853.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008; 358: 2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008; 358: 2560–2572
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2009; 360: 129–139.
- Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes//N Engl J Med. 2008; 359: 1577–1589.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2010 // Diabetes care. 2010; 33 (suppl 1): S11–S61.
- Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2006; 29: 1963–1972.
- Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes//Diabetes Care. 2009; 32: 193–203.
- Scarpello J. H., Howlett H. C. Metformin therapy and clinical uses // Diab Vasc Dis Res. 2008; 5: 157–167.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001; 414: 813–818.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.