

Дефіцит вітаміна В₁₂ на фоні терапії метформіном: незаметная проблема с заметными последствиями

Метформин признан препаратом первой линии в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа и является сегодня наиболее назначаемым сахароснижающим средством. Врачам хорошо известны гастроинтестинальные побочные эффекты этого препарата, однако не все знают о такой потенциальной проблеме как метформин-индуцированный дефицит витамина В₁₂. Он может приводить к развитию анемии и нейропатии, которая часто неправильно диагностируется как диабетическая нейропатия и, соответственно, неадекватно лечится. Это приводит к прогрессированию повреждения нервных волокон вплоть до их необратимых изменений, в то время как имеющееся нарушение могло быть легко скорректировано на ранних этапах. В данной статье мы обращаем внимание читателей на актуальность проблемы метформин-индуцированного дефицита витамина В₁₂ и возможные пути ее решения.

Актуальность проблемы

В настоящее время метформин рекомендуется в качестве базисного препарата для лечения СД 2 типа, то есть он должен использоваться как на старте терапии, так и на любом этапе заболевания в комбинации с другими сахароснижающими средствами. В связи с этим метформин стал наиболее назначаемым препаратом для лечения СД 2 типа в Украине и в мире.

В целом метформин является лекарственным средством с доказанной безопасностью, хотя и имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний к применению. Самое известное нежелательное явление, возникающее на фоне терапии метформином – лактатацидоз – в действительности наблюдается крайне редко и практически не развивается при адекватном применении препарата (с учетом противопоказаний). Часто встречающиеся гастроинтестинальные побочные эффекты терапии метформином не угрожают жизни пациентов и их здоровью, хотя и снижают качество жизни и приверженность к лечению. В большинстве случаев этих побочных действий можно избежать, назначая лекарственные формы с замедленным высвобождением и начиная терапию с низкой дозы с последующим медленным ее увеличением, также важно придерживаться приема препарата после еды. Существует еще одна распространенная и потенциально опасная ассоциированная с применением метформина проблема, которой практически не уделяется внимание. Речь идет о метформин-индуцированном дефиците витамина В₁₂.

Этот побочный эффект метформина был установлен давно. Так, еще в 1973 году G.H. Tomkin сообщил о 30% распространенности дефицита В₁₂ у пациентов, получавших метформин. Однако в течение многих лет этот вопрос не изучался. Ситуация изменилась в конце 90-х гг. прошлого столетия после публикации ряда исследований.

В большом рандомизированном контролируемом исследовании NIDDM (R. DeFronzo et al., 2006), посвященном изучению эффективности метформина, было выявлено, что через 29 недель лечения метформин снижает сывороточный уровень витамина В₁₂ на 22% и 29% по сравнению с плацебо и глибенкламидом, соответственно.

Опубликованный в 2012 г. анализ базы данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES, 1999–2006, США) показал наличие дефицита В₁₂ у 5,8% пациентов с СД, получавших метформин, по сравнению с 2,4% в группе больных СД, не принимавших этот препарат (p=0,0026), и 3,3% у лиц без диабета (p=0,0002). Скорректированный относительный риск развития недостаточности витамина В₁₂ при приеме метформина составил 2,92 (95% ДИ 1,26–6,78) (L. Reinstatler et al., 2012).

В исследовании M. Braza и соавт. (2009) дефицит В₁₂ или его уровень на самой нижней границе нормы наблюдался у 40% больных СД 2 типа, принимавших метформин более 1 года.

В целом, повышение частоты В₁₂-дефицита на фоне приема метформина было

выявлено в многочисленных исследованиях с разными показателями распространенности этого патологического состояния, которые зависели от длительности лечения и других факторов.

Механизм и факторы риска развития метформин-индуцированного дефицита В₁₂

Считается, что метформин нарушает всасывание витамина В₁₂. В качестве возможных механизмов такого эффекта рассматриваются нарушение мелкой моторики кишечника и повышение интестинальной концентрации глюкозы, что стимулирует бактериальный рост и мальабсорбцию, а также ингибирование кальций-зависимого всасывания комплекса витамина В₁₂ и внутреннего фактора Касла. В подтверждение последней гипотезы свидетельствует тот факт, что применение кальция уменьшает выраженность метформин-индуцированного В₁₂-дефицита (W.A. Vauman et al., 2000).

Снижение поглощения витамина В₁₂ обычно начинается примерно через 4 мес терапии. Поскольку в организме человека содержится большой запас витамина В₁₂ (в среднем 2000–5000 мкг, половина из которых – в печени), первые клинические проявления могут появиться только спустя 5–10–15 лет после начала приема метформина.

Так как дефицит витамина В₁₂ развивается не у всех пациентов, получающих метформин, важно было выявить факторы риска развития этого патологического состояния. Исследование «случай-контроль», проведенное R.Z. Ting и соавт. (2006), показало четкую корреляцию дозы метформина и длительности его применения с частотой дефицита В₁₂. Таким образом, чем выше доза и дольше лечение, тем выше риск развития В₁₂-дефицита.

Клинические проявления дефицита витамина В₁₂

При легком и умеренном дефиците В₁₂ развивается макроцитарная и мегалобластная анемия, которая сопровождается такими симптомами, как слабость, одышка, учащенное сердцебиение и повышенная утомляемость.

Тяжелый дефицит витамина В₁₂ может приводить к развитию периферической и центральной нейропатии, которая проявляется онемением, парестезией, болью в конечностях, атаксией, ухудшением памяти, деменцией, депрессией, вегетативными нарушениями и другими патологическими изменениями.

В₁₂-дефицит и нейропатия: точка невозврата

В то время как В₁₂-дефицитная анемия является обратимым состоянием, В₁₂-дефицитная нейропатия постоянно прогрессирует и в определенный момент времени проходит так называемую точку невозврата, когда патологические изменения нервной ткани становятся необратимыми. Дефицит витамина В₁₂ вызывает демиелинизацию аксонов с последующей их дегенерацией и смертью

нейронов, причем не только в периферических нервах, но и в задних и боковых столбах спинного головного мозга. Поэтому, ранняя диагностика и коррекция В₁₂-дефицита имеют важное значение для предотвращения необратимых неврологических повреждений.

Диабетическая или В₁₂-дефицитная нейропатия у пациента с СД 2 типа: сложности дифференциальной диагностики и возможное сочетание

M. Braza и соавт. (2009) показали, что у 77% пациентов, получавших метформин и имевших дефицит витамина В₁₂, наблюдалась периферическая нейропатия. Подавляющему большинству таких пациентов в реальной клинической практике врачи ставят диагноз диабетическая нейропатия, забывая о том, что он является диагнозом исключения, то есть может быть установлен только после исключения других возможных причин повреждения нервной системы. Такой причиной у многих больных может быть В₁₂-дефицит, в том числе метформин-индуцированный. Отсутствие настороженности в отношении этого состояния приводит к ошибочной диагностике и неадекватному лечению. Пациент получает, например, антиоксиданты или другие патогенетические средства, а нейропатия продолжает прогрессировать, поскольку сохраняется дефицит витамина В₁₂.

Еще более частой является ситуация, когда у пациента имеет место диабетическая нейропатия, которую усугубляет дефицит витамина В₁₂. Во время недавнего конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты исследования HOME, убедительно показавшие негативное влияние метформин-индуцированного В₁₂-дефицита на течение диабетической нейропатии. В этом исследовании было установлено, что прием метформина дозозависимо повышает сывороточный уровень метилмалоновой кислоты (ММА), которая является золотым стандартом среди биомаркеров тканевого дефицита В₁₂. Это повышение в свою очередь ассоциировалось с усугублением симптомов нейропатии. В анализ были включены 390 пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии, которых рандомизировали в две группы для применения метформина или плацебо в течение 52 мес. К концу периода наблюдения выраженность симптомов нейропатии оказалась несколько выше в группе метформина (на 0,25 балла). Авторы пришли к заключению, что метформин оказывает двойное влияние на течение нейропатии – и нейропротективное, и нейротоксическое. С одной стороны, он улучшает гликемический контроль и тем самым уменьшает негативное влияние гипергликемии на нервную ткань, а с другой – вызывает дефицит В₁₂ и повышает уровень ММА, что ассоциируется с повреждающим действием на нервные волокна.

Практические рекомендации

Метформин обладает рядом неоспоримых преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами и поэтому

остается краеугольным камнем в лечении СД 2 типа. Связанные с ним нежелательные эффекты не должны быть преградой для его назначения, однако они требуют проведения специальных профилактических мероприятий.

Текущие клинические руководства Американской диабетической ассоциации (ADA) и EASD упоминают дефицит В₁₂ в качестве потенциального побочного эффекта терапии метформинном, однако пока не дают четких рекомендаций по его скринингу и коррекции из-за отсутствия надежной доказательной базы. Тем не менее уже сегодня врачи должны осознавать риск, связанный с метформин-индуцированным В₁₂-дефицитом, и прилагать усилия для его минимизации, особенно учитывая, что профилактические меры являются простыми и не дорогостоящими.

Одним из предлагаемых вариантов решения проблемы является ежегодный скрининг на В₁₂-дефицит и при необходимости последующее терапевтическое вмешательство. Второй вариант заключается в профилактическом назначении витамина В₁₂ всем пациентам, получающим метформин, особенно в высоких дозах (более 1000 мг) или длительное время, без проведения скрининга. С этой целью можно использовать парентеральное введение нагрузочной дозы витамина В₁₂ (1000 мкг) раз в год или прием комплексов витаминов группы В в терапевтических дозировках. Поливитаминные комплексы с профилактическими дозами витаминов группы В для этой цели не подходят, так как не могут компенсировать дефицит у пациентов с СД 2 типа вследствие нарушения всасывания витамина В₁₂.

Особое внимание необходимо уделять ранней диагностике нейропатии. При первых признаках следует назначить адекватное лечение. С учетом того, что дифференцировать В₁₂-дефицитную и диабетическую нейропатию сложно, а также частое их сочетание, в схему лечения всех пациентов с СД 2 типа, получающих метформин, целесообразно включать препараты витаминов группы В.

Они являются важным компонентом патогенетической и симптоматической терапии диабетической нейропатии независимо от ее этиологии в связи с физиологическими функциями этих витаминов в нервной ткани. Наилучшие результаты можно получить при комбинации витаминов группы В с α-липоевой кислотой, которая влияет на второй важный патогенетический механизм нейропатии – окислительный стресс.

Одним из наиболее часто применяемых комплексов витаминов группы В в Украине является Нейровитан. Он содержит все основные нейротропные витамины (В₁, В₂, В₆ и В₁₂) в высоких терапевтических дозах. Витамин В₁ в составе препарата Нейровитан находится в виде октотиамин – вещества, полученного путем соединения тиамин и α-липоевой кислоты и обладающего их свойствами. Октотиамин – жирорастворимая форма тиамин, которая обладает пролонгированным действием, более высокой кислотоустойчивостью, всасываемостью и эффективностью по сравнению с тиамин гидрохлоридом. Благодаря уникальной форме Нейровитана (витамины находятся в микрогранулах) его компоненты не взаимодействуют между собой и хорошо всасываются.

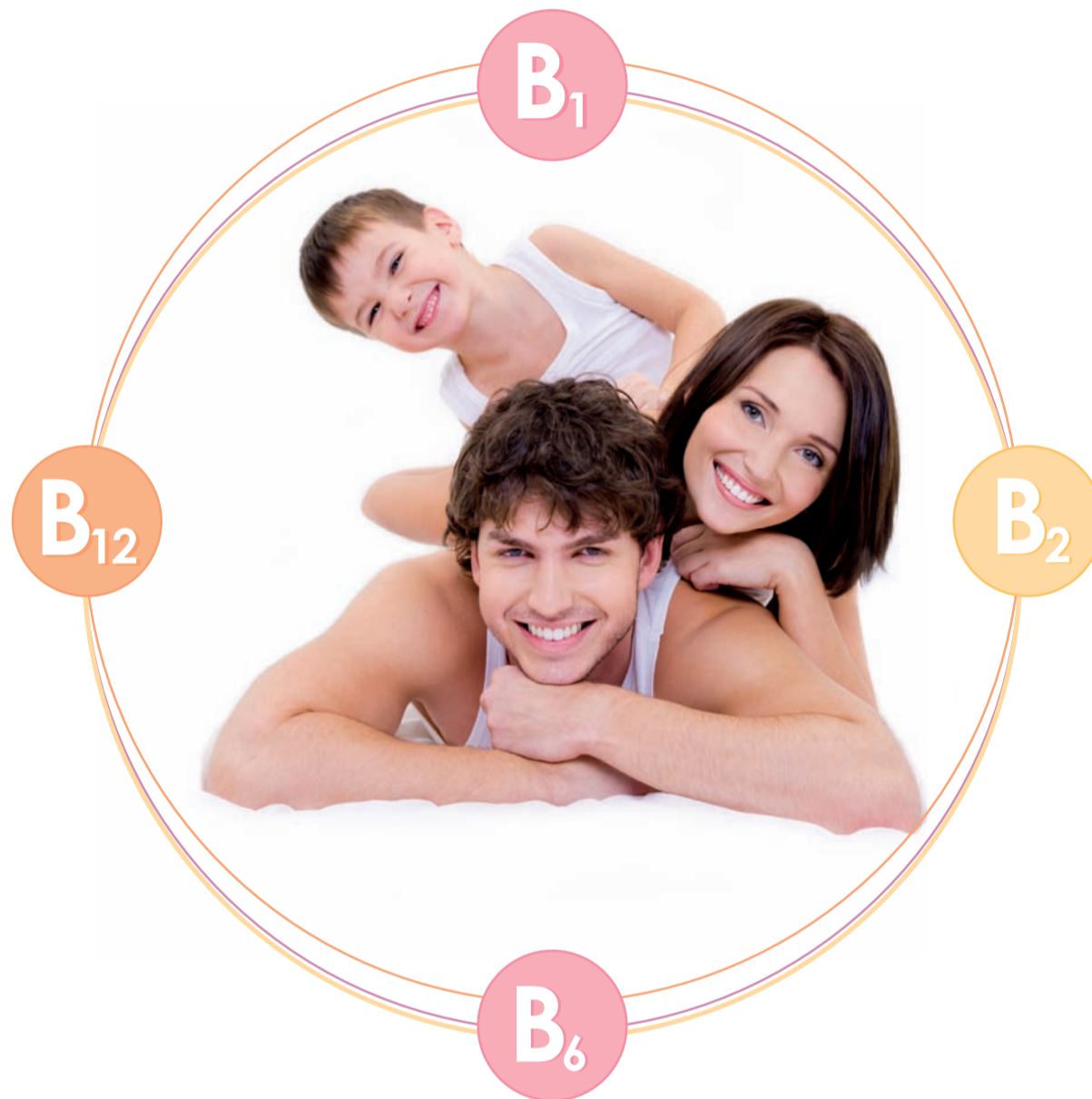
Подготовила **Наталья Мищенко**





НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчук Н.А., Землянична О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. - Киев - Харьков, 2004.

2 - Винчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Розова С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новості медицини і фармації. — 2008. — №16. — С. 16–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №УА/7433/01/01 від 18.01.2013.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.