

Метформін: ефективний і безпечний протидіабетичний препарат із кардіопротекторними властивостями

У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу провідною причиною смерті є кардіоваскулярні захворювання. З огляду на це важливо, щоби протидіабетичні препарати не лише знижували рівень глюкози в крові, а й захищали від кардіальних і судинних подій. Останніми роками з'являється дедалі більше свідчень, що саме таким препаратом є метформін.

23 вересня в рамках 56-го (віртуального) конгресу Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) за підтримки фармацевтичної компанії Merck KGaA відбувся симпозиум, присвячений кардіопротекторним властивостям метформіну (Глюкофаж, Глюкофаж XR) у пацієнтів із діабетом.



Зі вступним словом до учасників симпозиуму звернувся професор Гунтрам Рудольфстіфтер (клініка Рудольфстіфтер, Віденський університет, Австрія). Він зазначив, що метформін має понад 60 років ефективного та безпечного використання й дотепер є найбільш застосовуваним у світі глюкозознижувальним препаратом у пацієнтів із ЦД 2 типу. Метформін є ефективним у зниженні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), забезпечує помірне зниження маси тіла та при цьому не підвищує ризику гіпоглікемії. В усіх сучасних настановах рекомендовано призначати метформін у першій лінії терапії ЦД 2 типу. Кардіопротекторні властивості метформіну було продемонстровано в численних спостережних дослідженнях у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН) і хронічною хворобою нирок.

Нещодавній метааналіз 26 досліджень із загальною участю 815 839 пацієнтів показав, що лікування метформіном асоціюється зі значним зниженням загальної смертності на 26%. На думку Г. Шернтханера, метформін не має замінюватися монотерапією інгібіторами натрій-глюкозного транспортного протеїну-2 (SGLT-2) або агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), натомість його доцільно комбінувати з цими препаратами на ранніх стадіях ЦД 2 типу для ефективного захисту пацієнтів від кардіоваскулярних ускладнень.



Професор Кліффорд Бейлі (Університет Астона, м. Бірмінгем, Велика Британія) розповів про вплив метформіну на великі кардіоваскулярні події (major adverse cardiovascular events, MACE).

Використання метформіну як препарату першої лінії фармакотерапії ЦД 2 типу

обгрунтоване його високою глюкозознижувальною ефективністю за відсутності значної гіпоглікемії чи збільшення маси тіла. Метформін також зменшує інсулінорезистентність, знижує базальну гіперінсулінемію та, як було продемонстровано в проспективних контрольованих спостережних дослідженнях і аналізах великих баз даних, асоціюється зі зниженням довготривалого кардіоваскулярного ризику. Наприклад, у дослідженні UKPDS у пацієнтів з уперше діагнованим ЦД 2 типу й надмірною масою тіла після 10,7 року лікування метформіном знижувався ризик інфаркту міокарда на 39%, коронарної смерті – на 50%, інсульту – на 41% і смерті від будь-яких причин – на 36% порівняно з відсутністю фармакотерапії. Зниження цих ризиків було суттєвішим порівняно з інтенсивною терапією з використанням похідних сульфонілсечовини (ПСС) або інсуліну. Спостережні дослідження та бази даних також надали

послідовні докази довготривалого зниження кардіоваскулярного ризику та покращення виживаності в пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі отримували метформін, порівняно з лише дієтою, ПСС, акарбозою або інсуліном.

У дослідженні E. Svensson і співавт. (2017) пацієнти, котрі досягли $HbA_{1c} < 6,5\%$ протягом перших 6 міс лікування метформіном, мали нижчу загальну смертність упродовж подальших 10 років порівняно з хворими, котрі не мали такого раннього контролю. Це підтверджує цінність ефективного раннього застосування метформіну для запобігання MACE протягом подальших років.

C.L. Roumie та співавт. (2019) порівняли вплив метформіну та ПСС на MACE в пацієнтів із діабетом і зниженою функцією нирок ($n=49\,478$). Частота MACE в групах монотерапії метформіном і ПСС сягала 23,0 та 29,2 на 1000 пацієнтів на рік відповідно, що відповідало статистично значущому зниженню ризику MACE при лікуванні метформіном на 20%.

Аналіз реєстру REACH (16 691 пацієнт із діабетом і встановленим атеротромбозом) засвідчив значно нижчу частоту кардіоваскулярної смертності та смертності від будь-яких причин у пацієнтів із СН, які отримували метформін. Зв'язок зі зниженою смертністю спостерігався в усіх підгрупах, зокрема у хворих віком понад 65 років і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв/1,72 м² (Roussel R. et al., 2010).

Аналіз 11 спостережних досліджень показав, що в пацієнтів із ЦД 2 типу та застійною СН метформін знижував ризик госпіталізацій через погіршення СН на 13% і загальну смертність на 22% (Crowley M.J. et al., 2017).

У нещодавньому систематичному огляді з метааналізом було встановлено, що метформін значно покращує виживаність пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка; цей захисний ефект спостерігався також у хворих, які отримували β-блокатори або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (Halabi A. et al., 2020).

Y. Han і співавт. (2019) за допомогою метааналізу даних 40 досліджень (1 066 408 пацієнтів) оцінили захисний потенціал метформіну у хворих на ІХС. Результати показали, що лікування метформіном знижує кардіоваскулярну, загальну смертність і частоту кардіоваскулярних подій на 19, 33 та 17% відповідно. Аналіз підгруп виявив, що метформін знижує загальну смертність у пацієнтів з інфарктом міокарда на 21% та у хворих на СН – на 16%.

У дослідженні SAVOR-TIMI 53, в якому вивчали кардіоваскулярні наслідки в пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком, застосування метформіну асоціювалося зі значно нижчою загальною смертністю, навіть після поправки на клінічні параметри та біомаркери.

Отже, метформін продемонстрував здатність знижувати ризик MACE та покращувати виживаність у широкій популяції пацієнтів із ЦД 2 типу. Відповідно до настанов Американської діабетичної асоціації (2020), метформін є препаратом вибору для стартової фармакологічної терапії ЦД 2 типу. Після початку лікування метформін рекомендовано приймати якомога довше за умови хорошої переносимості та відсутності протипоказань; інші препарати, включно з інсуліном, варто додавати до метформіну.



Про механізми захисної дії метформіну на рівні міокарда докладно розповів професор Генрік Віттерс (клініка Орхуського університету, Данія).

Визначальними характеристиками діабетичного серця є гіпертрофічне ремоделювання, активація запрограмованої смерті кардіоміоцитів і вразливість до ішемічно-реперфузійного пошкодження. На сьогодні встановлено низку механізмів, за допомогою котрих метформін може протидіяти цим порушенням.

При зниженні серцевої функції, асоційованому з ЦД 2 типу, активація контрольованих АМРК (аденизинмонофосфат-активованою протеїнкіназою) метаболічних шляхів дає змогу кардіоміоцитам адаптуватися до умов зниженого вироблення енергії. Метформін шляхом активації АМРК і сигнального шляху РІЗК/Акт значно покращує захоплення глюкози кардіоміоцитами, завдяки чому відновлює внутрішньоклітинний енергетичний метаболізм і захищає кардіоміоцити від ліпо-токсичного апоптозу.

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що фармакологічна активація АМРК може запобігати гіпертрофії серцевого м'яза завдяки інгібуванню синтезу протеїнів. Останній регулюється двома ключовими сигнальними шляхами: eEF2 (еукаріотичний фактор елонгації-2) та p70S6 (рибосомальний протеїн-6) кіназою. Метформін-індукована активація АМРК пригнічує синтез протеїну шляхом збільшення рівня фосфорильованого (неактивного) білка eEF2 та зниження фосфорильовання p70S6-кінази.

Ще один механізм, який пояснює корисні ефекти метформіну при діабетичній кардіоміопатії, полягає в покращенні функції мітохондрій кардіоміоцитів. При експериментальній СН, індукованій ішемією міокарда, призначення метформіну в низьких дозах протягом 4 тиж значно покращувало функцію та структуру лівого шлуночка й підвищувало виживаність на 47%. Цей ефект був пов'язаний із підвищенням фосфорильовання АМРК, а також експресії eNOS (ендотеліальної синтази оксиду азоту) та PGC-1α (коактиватор-1α у-рецептора, що активується проліфератором піроксисом). eNOS і PGC-1α є важливими регуляторами біогенезу та функцій мітохондрій; їх активація покращує окисний метаболізм у кардіоміоцитах, зокрема підвищує синтез АТФ і відновлює нормальне співвідношення синтезу АТФ / використання кисню.

В умовах ішемії міокарда підвищується експресія індукційної синтази оксиду азоту (iNOS) у кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах і макрофагах. Вважають, що цей фермент може брати участь у розвитку ускладнень інфаркту міокарда, як-от застійної СН. Також доведено, що надмірний синтез NO під дією iNOS погіршує систолічну й діастолічну функції лівого шлуночка. Метформін може блокувати надлишкове утворення NO, завдяки чому здатен зменшувати продукцію кардіотоксичного пероксинітриду; цей ефект частково опосередковується фосфорильованням АМРК. Слід

зазначити, що активність iNOS регулюється на рівні генної експресії передусім прозапальними цитокінами, як-от інтерлейкін-1β (IL-1β). У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що метформін шляхом активації АМРК пригнічує синтез IL-1β в активованих макрофагах. Також варто зауважити, що метформін знижує активність трансформувального фактора росту (TGF-1β), який у міокарді виконує профібротичну функцію.

При ЦД 2 типу важливими механізмами, що спричиняють порушення релаксації серцевого м'яза, є інтерстиційне накопичення колагену та його неензиматичне глікування. Метформін незалежно від глюкозознижувального ефекту здатен зменшувати синтез колагену в міокарді завдяки пригніченню сигнального шляху TGF-1β/Smad3.

Неензиматичне глікування білків відіграє визначальну роль у розвитку структурних і функціональних змін діабетичного серця. Унаслідок цього процесу утворюються т. зв. кінцеві продукти глікування (КПГ), які перманентно накопичуються в білках із тривалим періодом життя, як-от колаген у міокарді та судинах, і незворотно змінюють їхню структуру, що підвищує жорсткість і погіршує релаксацію. Метформін зменшує утворення КПГ за допомогою механізму, пов'язаного з безпосередньою нейтралізацією проміжних продуктів глікування. Продemonстровано, що лікування метформіном може відновлювати діастолічну функцію міокарда, про що свідчить нормалізація кінцево-діастолічного тиску й кінцево-діастолічного об'єму.

Захисний ефект метформіну на серцевий м'яз також опосередковується інгібуванням апоптозу кардіоміоцитів. При експериментальній СН метформін уже після 4 тиж лікування значно зменшував кількість загинувих кардіоміоцитів, покращував лівошлуночкову функцію та гемодинамічні параметри.

Активація АМРК, збільшення утворення аденозину та запобігання відкриттю мітохондріальних пор mPTP під час реперфузії захищає міокард від ішемічно-реперфузійного пошкодження. Порівняння наслідків інфаркту міокарда в пацієнтів із ЦД 2 типу при лікуванні метформіном (порівняно з іншими гіпоглікемічними стратегіями) показало, що метформін асоціюється з меншим об'ємом інфаркту, визначеним за піковими рівнями тропоніну Т і креатинкінази в крові; цей ефект зберігався й після поправки на інші відомі фактори, що визначають об'єм інфаркту, як-от вік, стать, стан коронарного кровотоку після черешкірного втручання чи попереднього інфаркту міокарда (Li J. et al., 2014).

Отже, з огляду на результати численних досліджень і метааналізів, які продемонстрували здатність знижувати ризик MACE та покращувати загальну виживаність, метформін розглядають як ефективний і безпечний препарат першої лінії терапії ЦД 2 типу, що має додаткові кардіопротекторні властивості й може покращувати довготривалий прогноз пацієнтів. На сьогодні встановлено низку молекулярних механізмів захисної дії метформіну на рівні міокарда, що не залежать від гіпоглікемічного ефекту; вивчення цих механізмів триває.

Підготувала Ірина Кузнецова

UA-GLUC-PUB-102020-059

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**