

Кардіопротекція в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: фокус на метформін



Ян Кемпбелл

У клінічній практиці метформін використовують із 1957 року. Відтоді опубліковано безліч наукових робіт і проведено велику кількість клінічних досліджень, у процесі яких було доведено ефективність цього препарату. Так, у 1968 р. науковцями був виявлений синергійний ефект метформіну і сульфонілсечовини. Опубліковані 1972 року результати досліджень продемонстрували, що у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням метформін так само ефективний, як і сульфонілсечовина, а 1977 року було повідомлено про ефективність метформіну при ЦД 2 типу в пацієнтів із нормальною масою тіла. Однак усі ці дослідження не оцінювали довгостроковий

20-22 травня 2021 року, за сприяння ВГО «Українська діабетологічна асоціація» і кафедри діабетології Національного університету здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології». У рамках заходу були розглянуті ключові питання діагностики й лікування гострих і хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Насичена програма конференції охоплювала лекції провідних зарубіжних фахівців із найактуальніших проблем, з якими доводиться стикатися лікарям-ендокринологам у своїй повсякденній практиці. Спікери представили новітні дані щодо особливостей терапії супутніх захворювань у пацієнтів із ЦД. Особливу увагу було приділено тим складним питанням діабетології, що їх дотепер не вдалося вирішити або пояснити, а також перспективам розвитку цієї галузі. У першій пленарній секції взяв участь редактор-консультант відомого Британського журналу діабету і судинних захворювань, заслужений професор медицини Сент-Ендрюського університету (Велика Британія) Ян Кемпбелл. Темою його доповіді стало місце метформіну в лікуванні ЦД 2 типу у світі сучасних рекомендацій із фокусом на кардіо- і нефропротекцію.

Ключові слова: метформін, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, глікемія, гіпоглікемічна терапія, глюкозознижувальні, цукрознижувальні препарати

вплив препарату. Відоме проспективне дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) вивчало застосування гіпоглікемічних препаратів і інсуліну. Після закінчення випробування спостереження за пацієнтами тривало ще впродовж 10 років (UKPDS Post – Trial Monitoring 1997-2007). У журналі The Lancet було опубліковано результати, які свідчили, що включення до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу метформіну сприяє зменшенню частоти серцевого нападу на 39%, інсульту – на 41%, загальної смертності – на 42%. Кардіопротекторний ефект метформіну був у 1,7 рази вищий за такий у разі просто зниження рівня глюкози за допомогою інших препаратів (39 і 8% відповідно).

Упродовж наступних 10 років спостереження за пацієнтами ми отримали дані, що хоча в обох групах і вдалося досягти схожого рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), проте в групі метформіну показники виживання були кращими і рідше розвивалися серцево-судинні ускладнення. Цей ефект можна назвати метаболічною пам'яттю, і саме він пояснює такі хороші довгострокові результати (табл. 1).

Застосування метформіну достовірно сприяло зниженню кардіоваскулярного ризику більше, ніж очікувалося від подібного зниження рівня глюкози крові іншими препаратами.

Важливо пам'ятати, що оптимальна доза метформіну для глікемічної відповіді становить 2000 мг. Вона є ефективною для зниження глікемії натще і рівня HbA_{1c} (Gawtor, 1997).

На початку 2000-х років почали проводити нові дослідження, де вивчався вплив на серцево-судинну систему таких препаратів, як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) і агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). На момент початку дослідження більшість пацієнтів уже мали кардіоваскулярні захворювання або фактори ризику. Під час оцінки вторинної профілактики виявилось, що 75-80% усіх пацієнтів уже приймали раніше метформін. У дослідженнях оцінювали частоту розвитку так званих великих серцево-судинних подій – MACE (Major Adverse Cardiac Events), до яких, згідно з класичним визначенням, належать серцево-судинна смертність, нефатальні ІМ та інсульти (табл. 2, 3).

Зниження частоти MACE спостерігали при використанні різних сучасних препаратів (табл. 2).

Використання емплагліфлозину, канагліфлозину і дапагліфлозину сприяло

зменшенню частоти госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності (СН).

Емплагліфлозин і дапагліфлозин достовірно зменшували смертність від ССЗ. Схожі результати отримано в дослідженні Canvas, у якому вивчали ефективність канагліфлозину. Щодо арГПП-1, то вони зменшували загальну смертність. Уперше після дослідження UKPDS стало ясно, що не тільки метформін здатен знижувати кардіоваскулярну смертність.

Нові глюкозознижувальні препарати запобігають прогресуванню ниркової недостатності. У дослідженні CREDENCE застосування канагліфлозину сприяло зменшенню патології нирок на 30% (оцінювали потребу в діалізі й подальшій трансплантації нирок, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв/1,73 м², подвоєння рівня креатиніну сироватки крові або смерть унаслідок захворювань нирок чи ССЗ). У схожому дослідженні з вивчення дапагліфлозину (DAPA-CKD Primary Outcomes Results) відповідний показник становив 39%, а середня ШКФ у пацієнтів на початку дослідження становила приблизно 43 мл/хв/1,73 м² (Petrie, 2020).

У дослідженні REACH вивчали доцільність використання метформіну для вторинної профілактики ССЗ. До випробування було залучено приблизно 12 тис пацієнтів, з яких 7,5 тис отримували метформін. Його застосування сприяло зменшенню серцево-судинної смертності на 21%, MACE – на 12%, смертності через декомпенсацію СН – на 31%, смертності, пов'язаної з нирковою недостатністю (ШКФ 30-60 мл/хв/м²), – на 36%.

Ще одне ретроспективне дослідження, проведене в Китаї, підтвердило, що смерть унаслідок ССЗ, ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, ниркова недостатність і частота декомпенсації СН значно рідше виникають в осіб, які приймають метформін.

Метааналіз 11 досліджень (n=35 410) показав, що використання метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають СН, зменшує загальну смертність на 22%.

Використання метформіну при СН

У своїй роботі А. Halabi та співавт. повідомляють, що метформін знижує смертність у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (Halabi A. et al., 2020). В осіб із тяжкою СН метформін потрібно використовувати обережно через ризик виникнення гіпоксії. У цій групі пацієнтів потенційні ефекти метформіну

Таблиця 1. Рівень HbA_{1c} і зменшення кардіоваскулярного ризику в разі використання метформіну (UKPDS35, BMJ 2000)*

Кінцева точка	Зниження ризику для метформіну, %		Бонус
	Очікуване (епідеміологічно)	Актуальне (у дослідженні)	
Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ)	13	42	*3
Інфаркт міокарда (ІМ)	8	39	*5
Інсульт	7	41	*6

Примітка. * – зниження рівня HbA_{1c} на 0,6% упродовж 10 років.

Таблиця 2. Дослідження частоти розвитку MACE на тлі застосування сучасних препаратів

АрГПП-1	ІНЗКТГ-2
ELIXS ліксенатид	EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин ✓
LEADER ліраглутид ✓	CANVAS канагліфлозин ✓
EXSCEL ексенатид	DECLARE TIMI 58 дапагліфлозин
SUSTAIN 6 семаглутид ✓	CERTIS CV вертугліфлозин
HARMONY OUTCOMES альбіглутид ✓	
PIONEER 6 пероральний семаглутид	
Rewind дулаглутид ✓	

Примітка. ✓ – підтверджений вплив щодо MACE.

Таблиця 3. Вплив нових гіпоглікемічних препаратів на зменшення ризику розвитку серцево-судинних подій

	MACE	Серцево-судинна смертність	Нефатальні інсульти	Нефатальні ІМ	Госпіталізація з приводу СН	Смертність від усіх причин
ІНЗКТГ-2						
EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин	✓	✓			✓	✓
CANVAS канагліфлозин	✓				✓	
DECLARE TIMI дапагліфлозин					✓	
АрГПП-1						
LEADER ліраглутид	✓	✓				✓
SUSTAIN семаглутид	✓		✓	✓		
PIONEER 6 пероральний семаглутид						
Rewind дулаглутид	✓		✓			

є меншими, ніж у загальній популяції. У пацієнтів із гіпоксією потрібно уникати використання метформіну (Masoudi F.A., 2005)!

У рандомізованому контрольованому дослідженні MET-REMODEL вивчали дію метформіну на гіпертрофію ЛШ в пацієнтів з ІХС без діабету. Оцінка маси та об'єму ЛШ за допомогою магнітно-резонансної томографії продемонструвала, що метформін сприяв зменшенню гіпертрофії ЛШ (Mohan M., 2009).

Як показав метааналіз 40 досліджень (n=1 068 408) за участю пацієнтів з ІХС, які приймали метформін, його прийом знижував частоту MACE (17%, [стандартизоване відношення ризику] aHR=0,83), загальну смертність (34%, aHR=0,67) і смертність від ССЗ (19%, aHR=0,81) (Han Y., 2019).

Властивості метформіну, які сприятливо впливають на стан серцево-судинної системи:

- Антиатерогенна:
 - зменшення накопичення холестерину;
 - зменшення перекисного окислення ліпідів;
 - покращення функціонування епітелію;
 - зменшення оксидативного стресу.
- Антитромботична:
 - пригнічення активації тромбоцитів;
 - покращення кровообігу;
 - пригнічення розпаду фібрину і PAL-1.
- Протизапальна:
 - зменшення утворення С-реактивного білка.

Гіпоглікемічна терапія в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу (ADA 2018)

Після встановлення діагнозу ЦД початковим кроком є зміна способу життя, а наступним — встановлення цільового рівня HbA_{1c} і початок медикаментозного лікування залежно від умісту глікованого гемоглобіну: якщо рівень HbA_{1c} <9%, призначають монотерапію; якщо ≥9% — подвійну терапію; якщо ≥10%, а рівень глюкози в крові становить ≥300 мг/дл — розглядають можливість призначення комбінованої ін'єкційної терапії.

У клінічних рекомендаціях ESC/EASD 2019 (Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету) роль метформіну змінюється. У пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не приймали препаратів, але мають атеросклеротичні захворювання, високий кардіоваскулярний ризик чи ураження таргетних органів, препаратами першої лінії є іНЗКТГ-2 або арГПП-1. У пацієнтів без названих факторів лікування можна починати з монотерапії метформіном. Якщо в пацієнта, який отримує метформін, діагностовано атеросклеротичне захворювання, до лікування необхідно додати іНЗКТГ-2 або арГПП-1.

Згідно з оновленими у 2020 р. рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації (ADA) і EASD першою лінією терапії пацієнтів із ЦД 2 типу залишається метформін. За наявності в пацієнтів ССЗ додатково треба призначати нові цукрознижувальні препарати.

Як показують останні дослідження, якщо в пацієнта з ЦД 2 типу є СН або хронічна ниркова недостатність, препаратом вибору є іНЗКТГ-2. За наявності ССЗ, гострого порушення мозкового кровообігу чи транзиторної ішемічної атаки перевагу віддають арГПП-1. Однак препаратом першої лінії, незалежно від початкового рівня HbA_{1c}, є метформін (ADA/EASD Management of Hyperglycemia in T2D).

Вивчення впливу додавання нових цукрознижувальних препаратів до метформіну

У пацієнтів із низьким кардіоваскулярним ризиком монотерапія за допомогою будь-якого гіпоглікемічного засобу не супроводжувалася впливом на серцево-судинні наслідки. У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком додавання до метформіну іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 покращує кардіоваскулярні наслідки (Qian Li et al., 2018).

Salpeter та співавт. провели метааналіз 206 досліджень (n=47 076), який підтвердив відсутність ризику розвитку лактацидозу за умови правильного призначення метформіну (Salpeter S. et al., 2006).

У 2016 р. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів

і медикаментів США) дозволило застосовувати метформін у пацієнтів із нирковою недостатністю легкого й середнього ступеня. На тлі застосування метформіну в пацієнтів із ШКФ >30 мл/хв/м² лактацидоз не розвивався. У хворих на ЦД 2 типу і хронічні хвороби нирок тривалий прийом метформіну сприяв значущому зниженню смертності від усіх причин і уповільнював настання термінальної стадії ниркової недостатності (Kwon S. et al., 2020).

Нефропротекторні властивості метформіну при діабетичній нефропатії:

- Нормалізація рівня глюкози в крові.
- Антиоксидантний ефект.
- Захисна дія щодо подоцитів.

Після опублікування результатів дослідження UKPDS метформін почали широко застосовувати в усьому світі. Причому показання до його застосування поступово розширювалися. Сьогодні метформін вважається ефективним у тому числі й для запобігання розвитку ЦД*. У 67 країнах препарат призначають при предіабеті. Так само його використовують у лікуванні гестаційного діабету, як ад'ювантну терапію при різних типах раку, а також у разі деменції. Велике дослідження VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes) з вивчення застосування метформіну при предіабеті ще триває.

Підготував **Валерій Палько**

UA-GLUC-PUB-072021-080

* Оригінальний метформін — Глюкофаж® і Глюкофаж® XR



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



UA-GLUC-PUB-092019-026 RUS-CIS/CLUP/0520/0037

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 в 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 із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®, для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із 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 в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність.

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

гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **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. **Рп. 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 міститься в Інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Глюкофаж® — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 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.

MERCK  **acino**