

УДК 616.379-008.64:616.61:615.252

Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье рассмотрены дискуссионные вопросы безопасного использования метформина у больных сахарным диабетом в сочетании с нефропатией. Представлены современные рекомендации применения метформина у больных с разной степенью хронической болезни почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, хроническая болезнь почек.

Бигуаниды, в частности метформин (Глюкофаж), были получены из веществ, выделенных в середине XIX века из растения под названием козлятник лекарственный (*Galega officinalis*), которое использовали для лечения сахарного диабета (СД) еще в средние века. Однако, несмотря на его более чем пятидесятилетнее применение в качестве лекарственного препарата, вопросы безопасного применения метформина, активно обсуждаются и сейчас [1-3].

Существует ряд доказательств того, что раннее начало лечения метформином связано со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа [4]. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и инсулина, метформин не влияет на вес [5], что делает его препаратом выбора для пациентов с ожирением. Кроме того, интенсивное лечение СД

2 типа может быть осложнено развитием гипогликемии, что является серьезным препятствием на пути к гликемическому контролю. В этом случае метформин также имеет преимущества перед инсулином и некоторыми видами стимуляторов секреции инсулина – подавляя глюконеогенез в печени без повышения уровня инсулина, он редко приводит к развитию гипогликемических реакций при использовании в качестве монотерапии [6-7]. В связи с этим, метформин считается идеальным препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа, что подтверждают современные клинические рекомендации [8-10]. Кроме того, в дополнение к вышеперечисленным преимуществам, метформин снижает риск развития диабета у лиц с высокой вероятностью возникновения этого заболевания [11].

Тем не менее, несмотря на доказанные преимущества, метформин противопоказан значительной части больных СД 2 типа, в основном из-за опасений лактатацидоза. Однако, несмотря на то, что повышенные концентрации метформина могут привести к лактатацидозу, в настоящее время мы не располагаем достаточными данными о

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

том, який саме рівень накоплення препарату передспонує до гіперлактатемії. Многочисленні дослідження показують, що підвищення рівня циркулюючої молочної кислоти, часто приписуване метформину, на самому справі може бути викликане іншими причинами. По-перше, молочнокислий ацидоз виникає у пацієнтів з СД 2 типу частіше, ніж в загальній популяції. По-друге, приймаєма доза метформіна і рівень молочної кислоти не завжди корелюють, оскільки вищі концентрації метформіна не прямопропорційно ступеню лактатацидоза [12,13]. Нарешті, рівень метформіна не пов'язаний зі смертністю хворих на лактатацидозом і, можливо, тільки відображає його первопричину (наприклад, гіпоксію, порушення гемодинаміки) [12,13]. Підводячи підсумок вищесказанному, слід також підкреслити, що молочнокислий ацидоз по-прежнему дуже рідко фіксується в клінічній практиці. Крім того, наявні дані дозволяють передположити, що рівень молочної кислоти і ризик лактатацидоза помітно не відрізняються у пацієнтів, приймаючих метформін, порівняно з тими, кому були призначені інші сахароснижуючі препарати. Таким чином, раніше заявлена причинно-слідствена зв'язь між метформіном і лактатацидозом залишається під питанням.

У даний час існують обмежені дані про довготривалу безпеку метформіна у пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю [14-16]. Інтересні дані отримані в ході великого обсерваційного дослідження Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry, в якому брали участь понад 19 тисяч пацієнтів, у яких в анамнезі були гострі кардіоваскулярні захворювання, з яких 1572 приймали метформін при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рСКФ) 30-60

Таблиця. Преподлаємі рекомендації по використанню метформіна на основі рСКФ (J. Lipska, 2013)

Рівень рСКФ (мл/мін. на 1,73 м ²)	Дії
≥60	Немає протипоказань до застосування метформіна з боку нирок Контролювати функцію нирок щорічно
<60 і ≥45	Продовжити застосування метформіна Регулярний контроль функції нирок (кожні 3-6 місяців)
<45 і ≥30	Продовжити терапію метформіном з обережністю Використовувати більш низькі дози (наприклад, 50% або півмаксимальну дозу) Внимательно слідити за функцією нирок (кожні 3 місяці) Не починати терапію метформіном
<30	Відмінити метформін

мл/мін на 1,73 м². Було відзначено, що застосування метформіна пов'язане з помітним зниженням 2-річної смертності, в тому числі серед пацієнтів з середньою хронічною хворобою нирок (ХБП) [17]. При аналізі результатів, однак, необхідно відзначити недолік інформації про тривалість застосування метформіна і рівень HbA_{1c}, а також обсерваційний (наблюдальний) характер дослідження. Ці обмеження дослідження вимагають подальшого підтвердження зниження смертності в подібних групах пацієнтів в проспективних дослідженнях.

Хоча вищевказані дані надіють, слід відзначити, що рандомізованих клінічних досліджень, в яких спеціально оцінювалася б безпека застосування метформіна у хворих на ХБП, не проводилося.

Основною причиною такої уважливості до застосування метформіна у хворих на СД з патологією нирок є те, що метформін виводиться переважно нирками в незміненому вигляді. Таким чином, одним з найбільш важливих факторів ризику підвищення концентрації метформіна (що передположително може призвести до лактатацидозу) є неможливість ефективного виведення препарату. Для моніторингу функції нирок в клінічній практиці в основному використовують рівень креатиніна і СКФ. Крім того, слід враховувати суттєві недоліки оцінки функції нирок по рівню креатиніна. По-перше, рівень сировоточного креатиніна може бути надійно використаний тільки у пацієнтів з стабільною функцією нирок. По-друге, відміння в рівні креатиніна можуть спостерігатися як між різними людьми, так і у одного і того ж людини з теченням часу, особливо, якщо мають місце помітні зміни м'язової маси або фізичної активності. Змінення секреції

креатиніна, його вниркова ексекреція, метод аналізу, обладнання – все це може впливати на показники його вмісту в сировотці.

Спосіб оцінки функції нирок по розрахунку СКФ дозволяє більш надійно виявити ниркову дисфункцію. Виходячи з цього критерію оцінки ниркової функції, запропоновані рекомендації Національного інституту охорони здоров'я і якіс-

тва медичинської допомоги Великобританії, одобренні Канадської діабетическої асоціацією і Австралійським діабетическим сообществом (табл.). Согласно даним рекомендаціям, терапія метформіном може бути продовжена (іли начата) при рСКФ < 60 мл/мин. на 1,73 м², но при этом следует тщательно контролировать почечную функцию (каждые 3-6 месяцев). Дозу метформина следует пересмотреть и уменьшить (например, на 50% или до полумаксимальной дозы) у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин. на 1,73 м², почечную функцию также следует тщательно проверять (каждые 3 месяца). Однако начинать прием метформина пациентам с такими показателями не следует. Препарат следует отменить, как только рСКФ упадет до уровня < 30 мл/мин. на 1,73 м². Дополнительная осторожность требуется у пациентов с ожидаемыми значительными колебаниями почечной функции или у людей, подверженных риску резкого ухудшения функции почек вследствие других сопутствующих заболеваний, альбуминурии и лекарственного режима (например, сильнодействующих диуретиков или нефротоксических препаратов). Без сомнения, такая программа лечения не может быть внедрена без тщательного клинического наблюдения, четкого информирования пациентов относительно рисков и преимуществ терапии и частого мониторинга. Поэтому в отношении пациентов, не соблюдающих должным образом рекомендации врача или нерегулярно наблюдающихся, план терапии следует изменить. У пациентов с более тяжелой и/или нестабильной ХБП нужно быть осторожными и тщательно проводить мониторинг функции почек, чтобы предотвратить случаи возникновения лактатацидоза из-за неправильного использования метформина.

Предложенные рекомендации могут значительно повлиять на частоту применения метформина у больных СД с ХБП, однако, необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие безопасность его использования при почечной недостаточности различной степени для выбора правильного режима назначения препарата.

Список использованной литературы

- Herrington W.G., Levy J.B. // Int. Urol. Nephrol. 2008, 40, 411-417.
- McCormack J., Johns K., Tildesley H. // CMAJ. 2005, 173, 502-504.
- Lalau J.D. // Drug Saf. 2010, 33, 727-740.
- Bailey C.J. // Cardiovasc. Drugs Ther. 2008, 22, 215-224.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998, 352, 854-865.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. // N. Engl. J. Med. 1995, 333, 541-549.
- Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. et al. // Diabetes Care. 2008, 31, 2086-2091.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. // Diabetes Care 2009; 32: 193-203
- Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. // Endocr. Pract. 2009, 15, 540-559.
- The Management of Type 2 Diabetes: 2010 NICE Guidelines, 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. Accessed 21 October 2010
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. // N. Engl. J. Med. 2002, 346, 393-403.
- Lalau J.D., Race J.M. // Drug Saf. 1999, 20, 377-384.
- Stades A.M., Heikens J.T., Erkelens D.W. et al. // J. Intern. Med. 2004, 255, 179-187.
- Rachmani R., Slavachevski I., Levi Z. et al. // Eur. J. Intern. Med. 2002, 13, 428.
- Lim V.C., Sum C.F., Chan E.S. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2007, 61, 1829-1833.
- Connolly V., Kesson C.M. // Postgrad. Med. J. 1996, 72, 352-354.
- Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. // Arch. Intern. Med. 2010, 170, 1892-1899.

(Надійшла до редакції 21.02.2014)

Використання метформіну у хворих на цукровий діабет із хронічною хворобою нирок

Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті розглянуто дискусійні питання безпечного використання метформіну у хворих на цукровий діабет у поєднанні з нефропатією. Представлені сучасні рекомендації щодо застосування метформіну у хворих із хронічною хворобою нирок різного ступеня.

Ключові слова: цукровий діабет, метформін, хронічна хвороба нирок.

Metformin use in diabetic patients with chronic renal disease

L.K. Sokolova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The article discusses controversial issues of the safe use of metformin in patients with diabetes mellitus with nephropathy. The current recommendations of metformin use in patients with different degrees of chronic renal disease are presented.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, chronic renal disease.