

Противопоказания к приему метформина должны быть пересмотрены

Metformin's contraindications should be contraindicated. James McCormack, Kevin Jons and Hugh Tildesley. Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia (McCormack); and Division of Endocrinology, St. Paul's Hospital, Vancouver, BC (Johns, Tildesley). CMAJ. August 30, 2005; 173 (5).

Метформин применяется более 40 лет для лечения сахарного диабета 2 типа (СД-2). Доказано влияние метформина на снижение риска заболеваемости и смертности больных СД-2, но остается спорным вопрос о возможности развития лактацидоза на фоне его применения, в связи с чем и обозначены противопоказания к использованию препарата (указанные в фармакологических справочниках):

- повреждения почек, сопровождающиеся нарушением клиренса креатинина и повышением его уровня в сыворотке ≥ 136 ммоль/л у мужчин и ≥ 124 ммоль/л у женщин;
- застойная сердечная недостаточность, требующая фармакотерапии;
- возраст более 80 лет, несмотря на нормальную функцию почек (по клиренсу креатинина).

Эти рекомендации несколько ограничивают применение метформина в клинической практике. Однако, на сегодняшний день имеются доказательства того, что польза от назначения метформина пациентам с имеющимися противопоказаниями превосходит риск.

В 2002 году Calabrese A. с соавт. сообщил, что среди 204 пациентов, из которых 62% имели хотя бы одно противопоказание к назначению метформина (нарушение функции почек, сердечная недостаточность, заболевания печени, чрезмерное употребление алкоголя), причем 14% из них имели повышение уровня креатинина и 10% были старше 80 лет, на фоне лечения метформином не было ни одного случая развития лактацидоза.

В исследовании, проведенном в Германии, также не было зарегистрировано ни одного случая лактацидоза при лечении метформином 308 пациентов, имевших, по крайней мере, хотя бы одно противопоказание к назначению препарата. В Шотландии среди 1847 больных СД-2, получавших метформин (24,3% имели противопоказания) в течение 2,5 лет, наблюдался только один случай лактацидоза, развившийся на фоне острого инфаркта миокарда.

Данные UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что метформин, в сравнении с диетой, у пациентов с недавно выявленным СД-2, способствует снижению смертности, связанной

с сахарным диабетом на 5%, общей смертности на 7%, смертности от инфаркта миокарда на 6% и инсульта на 3%. Тогда как лечение инсулином и глибенкламидом не оказывало такого эффекта. Поскольку, благоприятное влияние препарата в исследовании UKPDS было продемонстрировано у больных с только что выявленным СД-2 с низким абсолютным риском макрососудистых осложнений по сравнению с пациентами, с большей длительностью заболевания или имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы или почек, можно предположить, что у последних применение препарата окажет еще более выраженное положительное воздействие.

Безусловно, польза от применения метформина ясна, но каков же риск развития лактацидоза среди этих больных?

Мета-анализ 194 исследований, проведенный Salpeter S. с сотр., не выявил ни одного случая лактацидоза при применении метформина среди более чем 350000 больных с СД-2. Причем, 16% пациентов были старше 65 лет, у 44 % имела почечная недостаточность различной степени (по уровню креатинина).

Хотелось бы отметить также, что имеются сообщения о случаях лактацидоза у пациентов с СД не принимающих метформин.

В литературе указывается зависимость между снижением функции почек (по повышению креатинина в сыворотке) и случаями лактацидоза. Так, Sulkin T. с соавт. описал 2 случая лактацидоза, развившегося у пациентов со сниженной функцией почек (уровень креатинина 150–203 ммоль/л) на фоне приема метформина. Misbin R. с сотр. сообщил о 20 случаях лактацидоза со смертельных исходом на фоне метформина, у пациентов, имевших почечную недостаточность. По мнению авторов, развитие лактацидоза у пациентов с почечной недостаточностью, скорее всего, явилось результатом повреждения почек, а не приема метформина. Хотя в литературе имеется описание 3-х случаев лактацидоза у пациентов, не имевших противопоказаний к его назначению.

Анализ всех опубликованных в литературе 79 случаев лактацидоза показал, что концентрация метформина в плазме не коррелировала с уровнем лактата в крови, что позволяет сомневаться в причинной связи между приемом пре-

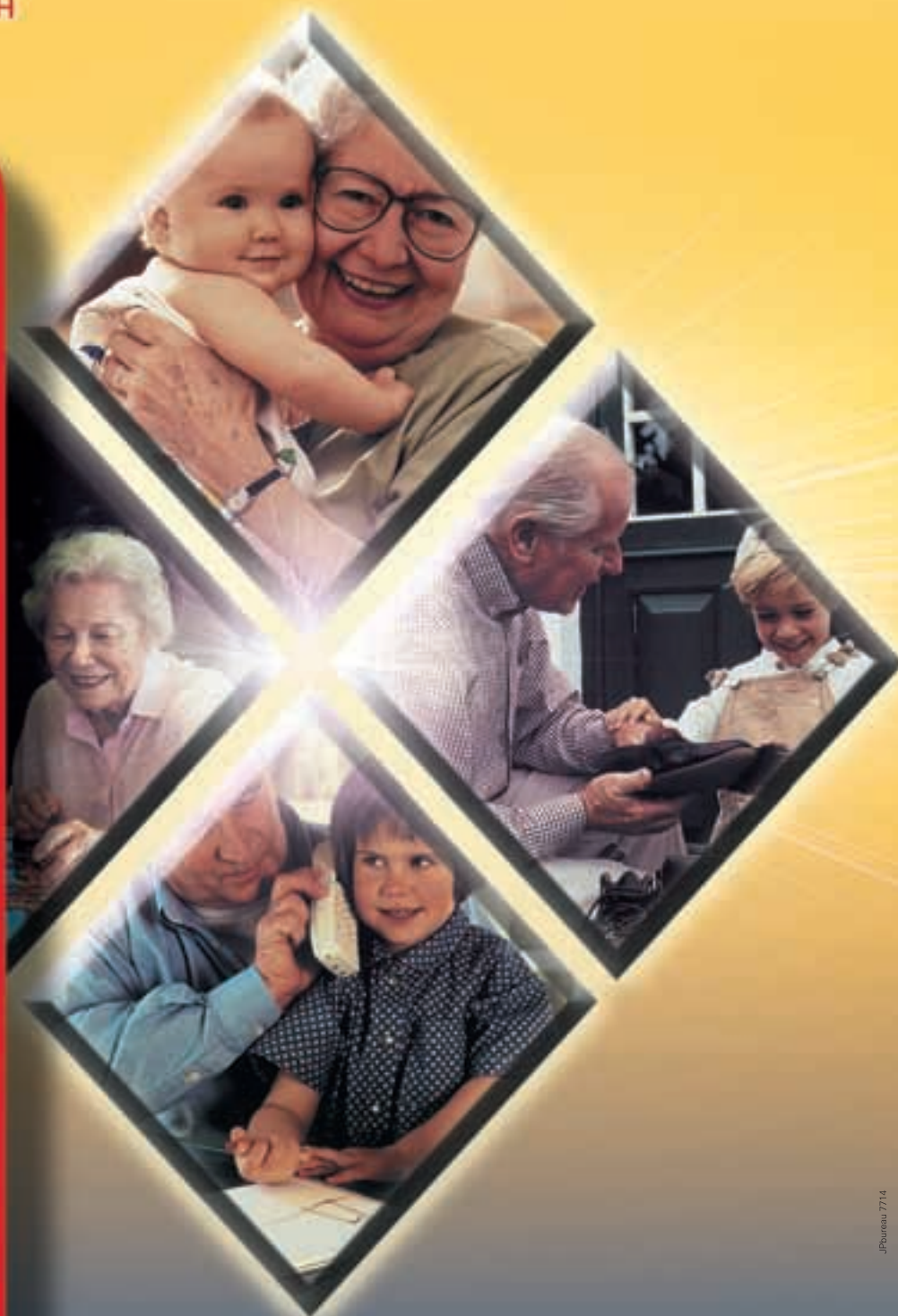


ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Влияет на основные факторы риска развития метаболического синдрома и пре-диабета

- Снижает инсулино-резистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

парата и развитием лактацидоза. Лактацидоз может развиваться при таких острых ситуациях, которые сами по себе могли спровоцировать его развитие: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность или почечная недостаточность, сепсис. Среди описанных 79 случаев лактацидоза 37% пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда или застойную сердечную недостаточность), 24% острую почечную недостаточность, 8% острый гепатит и 4% сепсис.

Имеется несколько исследований по сравнительной оценке частоты лактацидоза при приеме метформина и других пероральных сахароснижающих препаратов, показавших отсутствие значимой разницы между ними. Как уже указывалось, польза от приема метформина весьма значима (сокращение на 5% смертности от сахарного диабета, 7% общей смертности, 6 % от инфаркта миокарда).

Ясно, что даже среди пациентов, имеющих противопоказания к проведению лечения метформином, польза от лечения препаратом значительно превышает возможный потенциальный риск. Назначая любой пероральный сахароснижающий препарат, разумно предупреждать пациента о необходимости обращения к врачу

при возникновении необъяснимых симптомов: тошнота или рвота, боль в животе, одышка и другие нарушения дыхания, боль в грудной клетке, слабость в мышцах ног и рук, диарея, кожная сыпь и высыпания, поскольку они потенциально могут быть связаны с приемом препаратов.

Назначая метформин пациентам 80 лет и старше или пациентам с нарушенной функцией почек необходимо учитывать снижение выделительной функции почек. Рекомендуется начинать лечение всем пациентам с небольших доз метформина (250 мг 2 раза в день) и повышать дозу еженедельно, учитывая переносимость и показатели уровня глюкозы, до максимальной 2000–2500 мг/день. Учитывая фармакокинетику, во избежание необходимости прекращения приема препарата при клиренсе креатинина менее 1.0 мл/сек, необходимо на 50% уменьшить максимальную дозу препарата.

Следует заключить, что применение метформина у пациентов с наличием противопоказаний: возраст старше 80 лет, застойная сердечная недостаточность или почечная недостаточность, приводит к очевидной пользе, превышающей потенциально возможный вред от приема препарата.

Перевод К.А. Комшиловой

Литература

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
2. Calabrese A T, Coley K C, DaPos S V, Swanson D, Rao R H. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 434-7.
3. McCormac J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomized controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000; 320: 1720-3.
4. Salpeter S R, Greyber E, Pasternak G A, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-602.
5. Brown L B, Pedula K, Barzilay J, Herson M K, Latane P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-63.
6. Sulkin T V, Bosman D, Krentz A J. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-8.
7. Misbin R I, Green L, Stadel B V, Gueriguan J L, Gabbi A, Fleming G A. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.