

Безопасность метформина с точки зрения гепатолога

А.О. Буверов

Предложенный более полувека назад в качестве средства для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) метформин в настоящее время широко внедряется в смежные области медицины: кардиологию, гепатологию, ревматологию, гинекологию. Основанием для этой экспансии служат плейотропные эффекты данного лекарственного препарата, сочетающиеся с хорошим профилем безопасности.

Считается, что на молекулярном уровне действие метформина (Сиофора) преимущественно обусловлено активацией аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФПК). Недавно установлено, что АМФПК выступает в роли основного клеточного регулятора метаболизма глюкозы и липидов [3, 17]. Первоначально АМФПК характеризовали как индикатор энергетического статуса клетки. В настоящее время ей отводят центральную роль в регуляции энергетического баланса организма. Высказывается также предположение, что активация этого фермента препятствует набору массы тела. Активируя АМФПК в гепатоцитах, метформин снижает активность ацетил-КоА-карбоксилазы и подавляет экспрессию липогенных ферментов. Активация АМФПК обуславливает также подавление продукции глюкозы гепатоцитами. На изолированных скелетных мышцах крыс продемонстрировано, что метформин стимулирует захват глюкозы одновременно с активацией АМФПК. Повышение чувствительности клеток к инсулину под влиянием метформина достигается путем усиления киназной активности и фосфорилирования инсулиновых рецепторов. В жировой и мышечной тканях под влиянием метформина восстанавливается количество переносчика GLUT-4 и увеличивается его транслокация к плазматической мембране, что сопровождается ускорением утилизации глюкозы [8, 12].

Безусловно, перечисленные эффекты не исчерпывают обширный перечень многообразных механизмов действия метформина. Вместе с тем они во многом позволяют объяснить расширение показаний к назначению препарата, выходящих далеко за пределы эндокринологической сферы.

Побочные явления, сопровождающие применение метформина, немногочисленны и в подавляющем большинстве случаев не требуют снижения дозировки или отмены лекарственного средства. К числу более серьезных побочных эффектов относят возможность развития лактат-ацидоза и гепатотоксичности.

Гепатотоксичность считается еще одним ограничением к применению метформина у пациентов с разными нозологиями. Среди врачей различных специальностей широко распространено предубеждение, что

назначение метформина противопоказано у пациентов с повышенной активностью печеночных трансаминаз. Для определения роли бигуанидов в генезе лекарственных гепатитов целесообразно в общих чертах осветить современные представления о медикаментозных поражениях печени.

Распространенность гепатотоксических побочных эффектов лекарств весьма распространена. В странах Европы и в США побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причинного фактора желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и 13–25% случаев фульминантной печеночной недостаточности. Хотя спектр патологических изменений печени включает практически все возможные варианты, подавляющее их большинство представлено именно гепатитом в широком понимании этого термина.

Повреждение печени – от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности – описано приблизительно для 1000 лекарственных средств. Весьма велик вклад биологически активных добавок к пище, которые формально не являются лекарствами, однако позиционируются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний. Вместе с тем и препараты, прошедшие все необходимые исследования, могут представлять опасность в отношении развития малопредсказуемых реакций гиперчувствительности. Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям [1, 2].

Все нежелательные эффекты лекарственных средств с патогенетической точки зрения можно подразделить на следующие варианты.

1. Токсические.
2. Реакции гиперчувствительности:
 - а) аллергические;
 - б) псевдоаллергические;
 - в) идиосинкратические.

Токсические реакции реализуются через прямое повреждающее действие на клетки печени. Среди применяемых в современной медицине веществ к данной группе с полным основанием можно отнести только этиловый алкоголь и парацетамол. Токсические реакции характеризуются четко прослеживаемой зависимостью от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его экспозиции.

Практически все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие **реакций гиперчувствительности**. Отличительной чертой аллергии является двухфазное

течение, состоящее из фазы сенсибилизации и разрешающей реакции. Последняя может протекать по одному из 4 типов иммунного ответа согласно классификации Джилла-Кумбса. Развитие аллергической реакции не зависит от дозы аллергена. В отличие от аллергии, псевдоаллергическая реакция может развиваться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические сенсибилизирующие антитела, и прослеживается дозозависимость, хотя и не такая жесткая, как в случае токсического действия. Идиосинкразия, как правило, обусловлена врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме соответствующей субстанции. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции, при этом также отмечается зависимость от дозы. Другая классификация предусматривает выделение прямого гепатотоксического действия лекарственных средств, идиосинкратические реакции и комбинацию этих эффектов.

Печень принимает на себя основной удар, в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пасажа», т.е. метаболизирующихся преимущественно печенью. Захват большинства ксенобиотиков осуществляется неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками. Последние, в свою очередь, осуществляют его перенос в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь. Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на две фазы. Первая фаза включает совокупность опосредованных цитохромами P450, преимущественно окислительных реакций, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов, некоторые из которых обладают гепатотоксическими свойствами. Примерами лекарственных средств, не проявляющих самостоятельной гепатотоксичности, но метаболизирующихся с образованием опасных для клеток печени субстанций, могут служить парацетамол, изониазид, меркаптопурин, метотрексат, тетрациклин и др. Семейство цитохромов P450 — это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплазматическом ретикулуме, осуществляющих реакции гидроксилирования, деалкилирования и дегидрогенирования. Во второй фазе происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкурономидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь.

Индивидуальные особенности проявления гепатотоксического действия зависят от наличия сопутствующих факторов, суммированных в таблице 1. Так, известно, что у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей выведение лекарств из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмечено также, что лекарственные по-

ражения печени статистически значимо чаще возникают у женщин [2].

В отношении метформина достоверная информация о гепатотоксическом действии весьма скудна. Kutoh E. в 2005 г. сообщает лишь о трех (вместе с собственным наблюдением) документированных случаях развития лекарственного гепатита при применении метформина [10]. Описанные наблюдения гепатотоксических эффектов метформина представлены преимущественно острым холестатическим гепатитом [7, 13, 14], который может также наблюдаться при назначении многих других лекарственных средств, относящихся к разнообразным фармакологическим группам: фенотиазины, трициклические антидепрессанты, макролидные и защищенные β-лактамы антибиотики и т.д.

Необходимо отметить, что повышение активности трансаминаз выступает в качестве одного из ключевых суррогатных маркеров неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — как самостоятельного заболевания, так и сопровождающего метаболический синдром.

НАСГ представляет собой стадию неалкогольной жировой болезни печени, потенциально опасную в отношении развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. С НАСГ тесно ассоциированы такие патологические состояния, как ожирение, в особенности висцеральное (20 — 47%); СД2 или нарушение толерантности к глюкозе (15%); гиперлипидемия (20 — 80%). Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией. Патогенетической основой НАСГ является феномен инсулинорезистентности, для которой характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве. Развитию воспаления на фоне жировой дистрофии гепатоцитов способствует окислительный стресс, ведущий к перекисному окислению липидов мембран гепатоцитов [3].

Для большинства случаев НАСГ не характерно наличие яркой симптоматики; больные, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени выявляется при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома: ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, СД2, желчнокаменной болезни и т.д.

Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50 — 90% больных НАСГ. Как правило, уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно — не более 3 норм. Реже наблюдается более значительная активность — до 10 норм, которая всегда требует тщательной дифференциальной диагностики с другой патологией печени и исключения комбинированного поражения. Обычно активность АЛТ превышает активность АСТ (в отличие от алкогольной болезни печени), но в случае тяжелого фиброза, особенно при трансформации в цирроз, активность АСТ преобладает. Соотношение АСТ/АЛТ > 2 рассматривается как неблагоприятный прогностический признак.

У 30 — 60% больных НАСГ имеет место повышение активности щелочной фосфатазы (как правило

Таблица 1

Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени
Возраст
Пол
Трофологический статус
Беременность
Доза и длительность приема препарата
Лекарственные взаимодействия
Индукция ферментов
Полиморфизм ферментов
Фоновое заболевание печени
Фоновое системное заболевание
Функция почек

не более чем двукратное) и γ -глутамилтранспептидазы (может быть изолированным). Гипербилирубинемия в пределах 1,5-2 норм имеет место в 12 – 17% случаев. Признаки снижения белковосинтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза печени. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без перехода в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией. У 10-25% больных выявляется незначительная гипергаммаглобулинемия и антинулеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.

Инструментальные методы (УЗИ и КТ) позволяют верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень стеатоза печени, выявить признаки формирования портальной гипертензии.

При дифференциальном диагнозе НАСГ с другими заболеваниями печени следует учитывать возможность сочетанного поражения. Большое значение имеет оценка потребления пациентом алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в т.ч. семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных методов (безуглеводистый трансферрин, Ig A и др.).

Гистологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса, а также баллонной дистрофии. Воспалительная реакция представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами, состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Фиброз (перисинусоидальный и перипортальный) в ранней стадии выявляется в 3-й зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и фор-

мированием цирроза. Четвертая стадия фиброза, т.е. цирроз, сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. Кроме того, возможно изменение соотношения «лобулярное/портальное воспаление», что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в цирроз.

Учитывая ключевую роль инсулинорезистентности в патогенезе НАСГ, в основе его лечения, помимо модификации образа жизни, лежит назначение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину [3, 6]. Среди этой группы лекарственных средств наиболее детально изучен метформин, выгодно отличающийся совокупностью упомянутых выше плейотропных эффектов. Назначение метформина больным НАСГ в стандартной дозе 20 мг на кг веса в день в течение 12 мес. на фоне уменьшения инсулинорезистентности ведет к улучшению как биохимических показателей, так и гистологической картины [11, 16].

Имеются веские основания констатировать, что повышение активности сывороточных трансаминаз у пациентов с различными проявлениями метаболического синдрома в большинстве случаев обусловлено наличием у них НАСГ. Следовательно, назначение таким пациентам метформина не только не противопоказано, но и в полной мере обосновано с точки зрения патогенеза заболевания. Адекватный по дозировке и длительности курс метформина у большинства больных ведет к закономерному снижению биохимической и гистологической активности гепатита.

В последние годы появились результаты экспериментальных исследований, указывающих на положительное влияние метформина при алкогольном поражении печени, проявляющееся в снижении активности трансаминаз и индикаторов холестаза [5]. Данные факты, возможно, открывают новые горизонты применения этого проверенного временем и в то же время активно изучаемого препарата.

Таким образом, опасность назначения метформина (Сиофора) у пациентов с патологией печени не просто преувеличена, а во многих случаях базируется на ложных убеждениях. Следует отметить, что по совокупности нежелательных эффектов большинство авторов констатируют большую безопасность метформина по сравнению с пероральными сахароснижающими средствами других фармакологических групп [9].

Литература

- Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // ПМЖ, 2009; 11: 1–5.
- Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов // Леч. врач, 2009; 2: 40–42.
- Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол., 2009; 1: 3–9.
- Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (Сиофор®): обзор литературы // Фарматека, 2009; 17: 10–15.
- Adeneya A.A., Benebo A.S. Oral metformin-ascorbic acid coadministration ameliorates alcohol-induced hepatotoxicity in rats // Nig. Q. J. Hosp. Med., 2007; 17: 15–159.
- Caldwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol., 2006; 40: 61–66.
- Desilets D.J., Shorr A.F., Moran K.A., Holtzmuller K.C. Cholestatic jaundice associated with use of metformin // Am. J. Gastroenterol., 2001; 96: 2257–2258.
- Kozka U., Holma G.D. Metformin blocks down-regulation of cell-surface GLUT4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes // Diabetes, 1993; 42: 1159–1165.
- Krentz A.J. Comparative safety of newer oral antidiabetic drugs // Expert. Opin. Drug. Saf., 2006; 5: 827–834.
- Kutoh E. Possible metformin-induced hepatotoxicity // Am. J. Geriatr. Pharmacother., 2005; 3: 270–273.
- Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet, 2001; 358: 893-894.

12. Matthaei S., Reibold J.P., Hamann A. et al. In vivo metformin treatment ameliorates insulin resistance: evidence for potentiation of insulin induced translocation and increased functional activity of glucose transporters in obese (fa/fa) Zucker rat adipocytes // *Endocrinology*, 1993; 133: 304–311.
13. Nammour F.E., Fayad N.F., Peitcin S.R. Metformin-induced cholestatic hepatitis // *Endocr. Pract.*, 2003; 9: 307–309.
14. Poza-Gomes G., Rivero Fernandez F., Vaguez Romero M. et al. Constitutional syndrome associated to metformin induced hepatotoxicity // *Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 31: 643–645.
15. U.K. prospective diabetes study: intensive blood glucose control with sulphonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS) // *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
16. Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*, 2002; 359: 355–356.
17. Zou M.H., Wu Y. AMP-activated proteine kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2008; 35: 535–545.