

# Metformin и съдовата протекция: гледна точка на кардиолога

проф. Питър Либи

Клиника по кардиология, Медицински университет Харвард, Бостън, САЩ

*Предвижданата глобална епидемия от диабет тип 2 подчертава важността на откриването на по-ефективни пътища за редуциране на риска от развитие на дългосрочните усложнения от диабета. Въпреки че хипергликемията несъмнено е рисков фактор за развитие на микросъдови усложнения, интензивната гликемична терапия осигурява само умерено изразено подобрене по отношение на микросъдовите инциденти. За по-ефективната протекция на сърдечно-съдовата система е необходим мултидисциплинарен подход, който да повлияе компонентите на дисметаболитния синдром, включително инсулиновата резистентност, дислипидемията, хипертонията, затлъстяването и увредената фибринолиза. Потенциално протективните ефекти на metformin, наблюдавани в проучването UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), могат да допълнят други стратегии в тези рамки.*

**Ключови думи:** metformin, диабет тип 2, сърдечно-съдова болест, метаболитен синдром.

## Диабет тип 2 – проблем на всеки

След десетилетия на интензивни проучвания на патофизиологията и терапията на диабета тип 2, днес имаме повече познания относно етиологията и прогнозата му, отколкото когато и да било. Въпреки това ни предстои да учим още предвид настоящата ни преценка на бъдещата тежест на диабета тип 2. Действително, честотата на диабета тип 2 нараства фактически във всички популации и се характеризира с ескалация в детската и юношеската възраст. Трябва да установим най-ефективните пътища за борба с тази болест и контрол на свързаната с диабета заболяемост и смъртност.

Повечето от пациентите с диабет тип 2 умират от сърдечно-съдова болест. Диабетът тип 2 е комплексно заболяване с множество патологични пътища, които не съблюдават традиционното разделение на медицинските специалности. Хипергликемията е един от рисковите фактори, обичайно срещан при пациентите с диабет тип 2. Кардиолозите познават и други рискови фактори за развитие на макросъдово заболяване, свързано с дисметаболитния синдром, към които се отнасят инсулиновата резистентност, дислипидемията, хипертонията, затлъстяването и нарушената фибринолитична функция. Днес вниманието ни е насочено към грижата за пациента, осъществявана от мултидисциплинарен медицински

екип, при което старото разделение между диабетологията и кардиологията ще бъде в известна степен заличено. На кардиолозите се пада нарастващата по важност роля в агресивното повлияване на рисковите фактори, поради което се налага и по-добро познаване на етиологията, еволюцията и лечението на това заболяване.

## Хипергликемията като сърдечно-съдов рисков фактор при диабет тип 2

От много години терапията на диабета се фокусира върху контрола на хипергликемията. Действително, ефективният контрол на серумното ниво на глюкозата е от съществена важност и поддържащото на нивата на HbA<sub>1c</sub> и плазмената глюкоза след хранене до целевите стойности подпомага превенцията (или поне отсрочва) началото на дългосрочните микросъдови усложнения, наблюдавани при пациентите с диабет тип 2. Ако удължаването на живота е първичната ни цел обаче, ние трябва да надникнем отвъд контрола на плазменото ниво на глюкозата към терапевтични стратегии, които биха осигурили по-ефективна протекция на сърдечно-съдовата система.

Ключовото проучване UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) установи, че интензивният контрол на плазменото ниво на глюкоза със сулфонилурейни препарати или инсулин осигурява относително скромна протекция по отношение на сърдечно-съдовата инцидентност в сравнение с други медикаменти като понижаващи липидните нива агенти и антихипертензивни медикаменти. Средната редукция на нивото на HbA<sub>1c</sub> в групата на интензивна терапия в проучването UKPDS е умерена (редукция с 0.9% спрямо конвенционалната, базирана на диета терапия); въз основа на анализа на данните от проучването UKPDS се допуска, че могат да се очакват по-широкообхватни сърдечно-съдови ефекти в резултат от подобрен гликемичен контрол. Все още обаче такива благоприятни ефекти не са доказани в проспективни клинични проучвания.

Тези резултати са изненадващи, предвид ясно установените връзки между хипергликемията, продукцията на крайни метаболити в процеса на гликозилирането (AGE) и увреждането на съдовата

стена. Разбира се, не можем да изключим вероятността понижавашите кръвното ниво на глюкозата медикаменти да имат благоприятен ефект по отношение на сърдечно-съдовия изход. Според съвременните схващания контролът на хипергликемията може да съпровожда агресивната терапия на хиперлипидемията и другите сърдечно-съдови рискове при пациентите с диабет тип 2.

### Отвъд хипергликемията

В проучването UKPDS ефективността на metformin по отношение на гликемичния контрол е съпоставима с тази на сулфонилурейните препарати и инсулин, но клинически и статистически сигнификантно по-значима е протекцията, която metformin осигурява спрямо макроvascularните усложнения, включително миокарден инфаркт и асоциирана с диабета смърт. Величината на благоприятните ефекти на metformin е съпоставима с тази на липид-понижаващите медикаменти при високорисковите популации. Повишената сърдечно-съдова протекция, осигурена от metformin, може да се дължи на всеки или всички от множество потенциално благоприятни механизми, към които се отнасят подобрението на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията, положителните ефекти върху липидния баланс при пациентите с дислипидемия, супресията на продукцията на AGE, подобрената ендотелна функция или подобрената хемостаза. Освен това, лечението с metformin често се последва от редуция на телесната маса при пациенти със затлъстяване и умерено понижение на кръвното налягане при пациенти с хипертония.

Профилът риск/благоприятни ефекти на metformin се изследва от почти десет години от въвеждането на клиничната употреба на медикамента в Съединените щати и от няколко десетилетия на клинично приложение в Европа. Основният страничен ефект на metformin, диария, обикновено може да бъде повлиян и е причина за прекъсване на терапията при само около 5% от пациентите. Въпреки че млечнокиселата ацидоза е най-често обсъжданят и най-сериозен нежелан ефект на metformin, според съвременните данни той се наблюдава много рядко, когато се съблюдават контраиндикациите – сърдечна/бъбречна недостатъчност или взаимодействия с рентгеноконтрастни вещества (които временно понижават бъбречната функция). Тиазолидиндионите също редуцират инсулиновата резистентност, но отсъстват данни за влиянието им върху сърдечно-съдовия изход. Употребата на тиазолидиндион може да доведе до повишение на телесното тегло и задръжка на телесни течности, което да провокира екзацербация на конгестивната сърдечна недостатъчност или да инициира нейното начало. Накрая, за разлика от инсулина и стимулиращите секрецията му агенти (сулфонилурейни препа-

рати или меглитиниди), metformin рядко предизвиква хипогликемия. Общо взето, профилът риск/благоприятни ефекти на metformin е съпоставим с този на останалите антидиабетни агенти.

### Metformin: гледна точка на кардиолога

Време е за „призоваване към действие“ за подобряване на сърдечно-съдовия изход при пациентите с диабет тип 2. Кардиологичните асоциации могат да изиграят водеща роля в тази инициатива чрез разработването на реалистични и практични насоки за терапия на сърдечно-съдовата болест, а така също и посредством обучение на колегиално, правителствено и публично ниво относно значимостта на ефективната сърдечно-съдова превенция. Трябва да приемем, че причина за смъртта при голямата част от пациентите с диабет тип 2 са атеросклеротични лезии, профилактиката на които изисква агресивен контрол на кръвното налягане, липидния профил и повишения тромботичен риск.

Вече разполагаме със значителен запас от фармакологични агенти. Така например статините ефективно редуцират риска за възникване на сърдечно-съдов инцидент, а потенциалът за комбинация на тези медикаменти с фибрати е неотложен проблем, чакащ разрешението си в нови клинични проучвания. Дори и при оптимална употреба на тези медикаменти обаче атеросклеротичната болест няма да бъде повлияна напълно. Новата антидиабетна стратегия, особено новия клас медикаменти, комбинация от PRAP $\alpha$ / $\gamma$ -агонисти, заслужава внимателна оценка от гледна на сърдечно-съдовата протекция.

Наличните днес данни потвърждават, че metformin подобрява сърдечно-съдовия изход. Европейската регистрация за metformin описва протекция от диабетни усложнения. От гледна точка на кардиолога потенциалните протективни съдови ефекти на metformin могат да допълнят други терапевтични стратегии и да ограничат действието на сърдечно-съдовите рискови фактори.

В заключение, данните, с които разполагаме днес, определят metformin като отличен избор за орална антидиабетна терапия при осигуряването на сърдечно-съдова протекция при пациенти с диабет тип 2. Мероприятията за промяна на начина на живот – диета и физически упражнения, остават в основата на понижението на сърдечно-съдовия риск както при наличие, така и при отсъствие на диабет. Съвременните данни подкрепят допълнителната медикаментозна терапия в много случаи, особено при пациенти с диабет.

**Превод г-р Мая Живкова**

По материали на: *P. Libby. Metformin and vascular protection: a cardiologist's view. Diabetes metab 2003, 29, 6S117-6S120*



Да дадем на пациента живота, който заслужава, с  
**GLUCOPHAGE® 1000 mg**  
Metformin

2 g дневно в две таблетки = средни нива на HbA<sub>1c</sub> 7.4%<sup>1</sup>

Интензивен контрол на кръвната  
захар с дози до 2550 mg за постигане на:

36% редукция на общата смъртност

32% редукция на усложненията, свързани с диабета

39% редукция на риска от миокарден инфаркт

спрямо конвенционалното лечение при пациенти с наднормено  
тегло при по-малък брой хипогликемични атаки спрямо  
терапията с инсулин и/или сулфонилурейни  
продукти<sup>1</sup>

**ДОКАЗАНО ОТ UKPDS**

за пълна информация



**АКВАХИМ**

По лекарско предписание. КХП: 10.06.03

1. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352:854-865, 1998

Представителство на MERCK за България,  
София 1202, ул. "Раковски" 65,  
тел./факс: (02) 988 47 56, 988 47 34



# Metformin и съдовата протекция: гледна точка на диабетолога

проф. А. Дж. Гарбър

Колеж по медицина Бейлър и Методистка болница, Хюстън, Тексас, САЩ

Често приоритет на диабетолога в краткосрочен план е бързото установяване на контрол върху изразената и симптоматична хипергликемия с цел предотвратяване или забавяне на възникването на застрашаващите живота усложнения, резултат от продължителния неефективен гликемичен контрол, в дългосрочен план. Поради това в препоръките за лечение на диабет тип 2 силен акцент е поставен върху гликемичния контрол въз основа на данните от ключовите проучвания UK Prospective Diabetes Study и Diabetes Control and Complications Trial. Въпреки това трябва да имаме предвид, че при повечето пациенти с диабет тип 2 смъртта има сърдечно-съдова генеза. Необходим е комплексен подход, съчетаващ ефективен контрол върху серумното ниво на глюкозата и агресивно третиране на сърдечно-съдовите рискови фактори. Множество данни от клинични наблюдения, включително UK Prospective Diabetes Study, подкрепят ролята на metformin като ефективен орален антихипергликемичен агент и медикамент, редуциращ риска от възникване на фатални сърдечно-съдови инциденти.

**Ключови думи:** диабет тип 2, метаболически синдром, гликемичен контрол, сърдечно-съдови рискови фактори.

## Отвъд контрола на нивото на глюкозата в кръвта

Неконтролираната тежка хипергликемия трябва да се смята за спешно клинично състояние с висок риск от възникване на кома и смърт. Дори нискостепенната хипергликемия може да бъде съпътствана от общите симптоми като полиурия и полидипсия. Като диабетолози, първоначален наш приоритет при пациентите ни с диабет тип 2 често е установяването на бърз контрол върху нивото на глюкоза в кръвта и бързо подобрение на състоянието на нашите пациенти. В дългосрочен план субоптималният гликемичен контрол е свързан с риск от развитие на микросъдови усложнения, в резултат на които се понижава качеството и продължителността на живота. В Съединените щати например диабетът е причина за 35-40% от нововъзникналите случаи на терминално бъбречно заболяване и пациентите с диабет представляват най-бързо нарастващата група сред кандидатите за бъбречна диализа и трансплантация. При диабет с 20-годишна продължителност ретинопатията засяга фактически всички пациенти с диабет тип 1 и около 2/3 от пациентите с диабет тип 2. От тази шокираща статистика са изключени други основни причини за свързаната с диабета микросъдова заболяемост като диабетна нефропатия и диабетно стъпало. В такъв смисъл не е изненадващо, че ди-

агностичните критерии за диабета са били и все още са фокусирани върху измерванията на нивото на кръвната глюкоза и HbA<sub>1c</sub>.

Две ключови проучвания, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), проведени съответно с пациенти с диабет тип 2 и диабет тип 1, отхвърлиха всякакви съмнения, че интензивният гликемичен контрол с фармакологични средства осигурява сигнификантно по-добра протекция по отношение на усложненията в сравнение с конвенционалната терапия със самостоятелна диета и физически упражнения. В проучването UKPDS интензивната гликемична терапия със сулфониурейни препарати или инсулин понижава честотата на микросъдови инциденти с 25% ( $p=0.0099$ ) в сравнение със самостоятелната диета. Интензивната терапия със сулфониурейни препарати или инсулин в проучването DCCT, в сравнение с конвенционалната терапия, редуцира риска от развитие на ретинопатия при 75% и понижава риска от поява на микроалбуминурия или албуминурия при съответно 39% и 54% от пациентите. Резултатите от тези две ключови клинични проучвания въведоха нов стандарт за терапията на пациентите с диабет и силно повлияха развитието на препоръките за терапия на диабета.

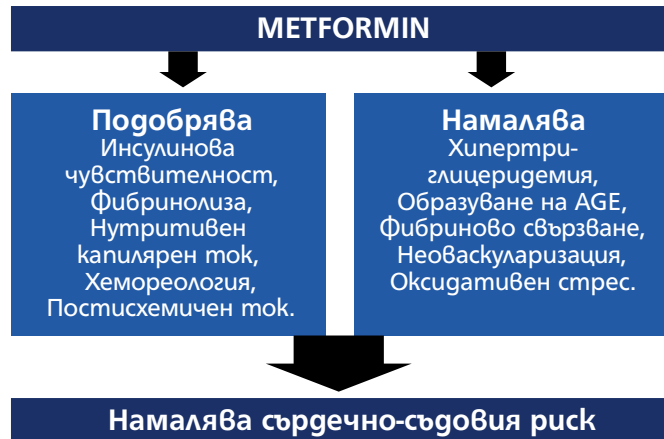
В този смисъл логично е установяването на контрол върху нивата на HbA<sub>1c</sub> и плазмената глюкоза да е първостепенен клиничен приоритет. В никакъв случай обаче диабетът тип 2 не е свързан само с тези усложнения, асоциирани с дългосрочната хипергликемия. През последните години бяха получени множество епидемиологични данни, отнасящи се до прогнозата на пациентите с диабет тип 2, и резултатите от тези проучвания са ясни и недвусмислени: сърдечно-съдовите инциденти като сърдечен инфаркт и инсулт са основна причина за преждевременна смъртност при пациентите с диабет тип 2. За да подобрим клиничния изход при пациентите с диабет тип 2, е необходимо да предприемем комплексен подход, при който агресивната терапия на хипергликемията е част от мероприятията, чиято цел е понижаване на високите рискове от сърдечно-съдова смърт при тези пациенти.

Тези цели не са взаимно изключващи се. Интензивният контрол на нивото на инсулина, с помощта на стимулиращи секрецията на инсулин препарати или с инсулин, осигурява известно ниво на протекция по отношение на сърдечно-съдовите инциденти в проучването UKPDS. Така например понижението на риска за възникване на миокарден ин-

фаркт почти достига статистическа значимост при интензивен гликемичен контрол спрямо диета ( $p=0.056$ ). Трябва да имаме предвид, че средната разлика в нивото на  $HbA_{1c}$  между терапевтичната група на интензивна гликемична терапия и групата на диета в проучването UKPDS е само 1% и не можем да изключим вероятността в проучването да е недооценен реалният потенциал на корекцията на хипергликемията по отношение на понижението на сърдечно-съдовата смъртност при пациентите с диабет тип 2. Епидемиологичен анализ на данните от проучването UKPDS подкрепя това мнение, като всеки 1% редукция на  $HbA_{1c}$  е свързан с понижено на риска от възникване на миокарден инфаркт или асоциирана с диабета смърт съответно с 14% и 21%. Проучването UKPDS доказа също така, че metformin е подчертано по-ефективен по отношение на подобренето на микросъдовия изход и осигурява сигнификантна протекция спрямо миокарден инфаркт (понижение на риска 39%,  $p=0.01$ ) и асоциирана с диабета смърт (понижение на риска с 42%,  $p=0.017$ ). Важно е да се отбележи, че антихипергликемичната активност на metformin е съпоставима с тази на другите класове орални антидиабетни медикаменти и качеството на контрола на глюкозното ниво е по същество идентично при пациентите, рандомизирани към интензивна гликемична терапия с metformin, стимулиращи секрецията на инсулин препарати или инсулин. Проучването UKPDS доказа, че metformin осигурява допълнителна протекция отвъд строгия гликемичен контрол.

Непаралелна база данни от клинични и експериментални проучвания подкрепя употребата на metformin в терапията на диабета тип 2. Metformin е одобрен за клинична употреба в Европа от 1957 година, а в Съединените щати – от 1995 година. Въпреки че е един от най-старите орални антидиабетни медикаменти, той все още вдъхновява биомедицинските проучвания. Действително, при търсене в базата данни на National Institutes of Health Medicine за "metformin" на 25 април 2003 бяха изведени над 2000 референции. Малко медикаменти, и то несвързани с лечението на диабета, имат толкова солидна доказателствена база.

Една от най-поразителните характеристики на metformin е широкият обхват от клинични механизми, които имат отношение към съдовата протекция. Най-важната сред тях вероятно е подобряването на инсулиновата резистентност, която стои в центъра на комплекс от сърдечно-съдови рискови фактори, асоциирани с дисметаболичния синдром. Инсулиновата резистентност е тясно свързана с процеса на атеросклерозата, който води директно до коронарна или цереброваскуларна тромбоза и сърдечно-съдова смърт. Редуцирайки инсулиновата резистентност, metformin понижава паралелно нивата на инсулин и глюкоза в циркулацията и подобрява липидния метаболизъм, особено при случаите на отклонения от нормата преди началото на терапията. Тези ефекти представляват *индиректни* ефекти на metformin. Добре проучени данни говорят за директните и потенциално благоприятни ефекти на metformin върху фибринолитичната система, съдовия ендотел, процесите на глюкозилира-



не на протеините, структурата на съдовата стена и съдовия окислително-редукционен потенциал. В резултат на това се подобряват функционално важни сърдечно-съдови параметри, отнасящи се до оптимизирането на съдовата структура и функция преди и дори след настъпването на исхемията.

### Рискове/благоприятни ефекти

Важно е да се има предвид съотношението риск/благоприятни ефекти за metformin, както и при всеки друг фармакологичен агент. Приемът на metformin е свързан с известни нежелани реакции и повишена честота на гастро-интестинални странични ефекти (особено диария). Тези ефекти обикновено намаляват или изчезват при нискодозова терапия или редуциране на дозата и малко пациенти прекъсват терапията си по тези причини. Контраиндикации за приложение на metformin са налице при малка част от пациентите с диабет тип 2 и е важно съобразяването с тях. Най-често дискутирана в литературата е асоциираната с metformin млечнокисела ацидоза, но понастоящем е изключително рядко срещана (3 случая на 100 000 пациенти за година). Имайки предвид съществената протекция по отношение на сърдечно-съдови усложнения, няма съмнение, че съотношението риск/благоприятни ефекти за metformin е силно позитивно при първичната и вторичната превенция на сърдечно-съдовите инциденти.

### Metformin: базисна терапия при диабет тип 2

В заключение, поддържането на ефективния контрол на плазменото ниво на глюкозата ще остане на челно място в списъка на клиничните приоритети при терапията на пациенти с диабет тип 2. Ние обаче трябва да погледнем отвъд глюкозния контрол, за да осигурим терапия, която да подобри прогнозата за нашите пациенти, особено що се отнася до сърдечно-съдовата инцидентност. Терапевтичният режим, базиран на metformin, е обоснован и по отношение и на двете цели. Доказателствена база за днес подкрепя употребата на metformin като основна терапия за пациентите с диабет тип 2.

Превог г-р Мая Живкова

По материали на: AJ Garber. *Metformin and vascular protection: a diabetologist's view. Diabetes Metab* 2003, 29, 6S113-6S116