

сульфонилмочевины — толбутамида и глибенкламида — и метформина). При исследовании краткосрочных эффектов, как и ожидалось, оба препарата сульфонилмочевины приводили к значимому повышению секреции инсулина, как при низкой (1,1 мМ), так и при высокой (16,7 мМ) концентрации глюкозы в культуре клеток. Добавление метформина значимо (в 1,2–1,7 раз, $p < 0,001$) повышало инсулиновый ответ как на толбутамид, так и на глибенкламид, что отражает аддитивное взаимодействие препаратов сульфонилмочевины и метформина.

Как показано в предшествующих исследованиях, длительная (18-часовая) инкубация бета-клеток в присутствии производных сульфонилмочевины приводит к развитию их десенситизации к последующему воздействию целого ряда секретagogов, что может быть связано с изменением транспорта глюкозы вследствие снижения внутриклеточного соотношения пируват-карбаксилаза : пируват-дегидрогеназа. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований, бета-клетки, инкубированные с производными сульфонилмочевины, имеют значимо меньше функционирующих K_{ATP} каналов.

В настоящем исследовании 18-часовая десенситизация глибенкламидом приводила к значимому снижению секреторного ответа на воздействие глюкозы как в низкой, так и в высокой концентрациях ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно, по сравнению с контрольными культурами). Одновременная инкубация с метформином и глибенкламидом способствовала значимому ($p < 0,01$) снижению неблагоприятного воздействия последнего на глюкозо-индуцированную секрецию инсулина при концентрации глюкозы 16,7 мМ. Инкубация бета-клеток с толбутидом приводила к значимому снижению инсулиноотропного ответа на воздействие глюкозы в высокой (16,7 мМ), но не в низкой (5,6 мМ) концентрации. 18-часовая коинкубация с толбутидом и метформином в еще большей степени снижала секреторный ответ клеток на глюкозу в различных концентрациях ($p < 0,01$).

Культивирование клеток с толбутидом или глибенкламидом значимо ($p < 0,01$) снижало их последую-

щий секреторный ответ на воздействие данных препаратов, однако при одновременной инкубации с метформином негативное воздействие препаратов сульфонилмочевины на последующую инсулиноотропную чувствительность к ним значимо уменьшалось.

Десенситизация бета-клеток производными сульфонилмочевины была ассоциирована со снижением их секреторного ответа на аланин, KCl, повышенный уровень Ca^{2+} , глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), форсколин и активатор протеинкиназы C 4b-форбол-12-миристен-13-ацетат (ФМА). Примечательно, что нарушения отмечались как со стороны K_{ATP} -зависимых, так и K_{ATP} -независимых (форсколин и ФМА) инсулиноотропных механизмов. С другой стороны, коинкубация клеток в присутствии глибенкламида/толбутида и метформина была ассоциирована со снижением негативного влияния препаратов сульфонилмочевины на секреторную функцию бета-клеток.

Глибенкламид- и толбутид-индуцированная десенситизация не сопровождалась значимым снижением внутриклеточной концентрации инсулина. Таким образом, наблюдаемое снижение секреторного ответа на воздействие различных секретagogов не было связано со снижением внутриклеточного пула инсулина. Следует отметить, что длительная инкубация с глибенкламидом приводила к небольшому (на 26%), но значимому ($p < 0,05$) снижению числа жизнеспособных клеток. Коинкубация с метформином устраняла этот негативный эффект глибенкламида, однако приводила к снижению внутриклеточного содержания инсулина, по сравнению с контрольной культурой клеток ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что метформин защищает бета-клетки от неблагоприятных последствий, связанных с длительным воздействием препаратов сульфонилмочевины — глибенкламида и толбутида. Наблюдаемые функциональные улучшения, обусловленные метформином, предоставляют теоретическое обоснование известной клинической эффективности комбинированной терапии с использованием двух данных классов препаратов при СД2.

Ограничения использования метформина у пациентов с хронической болезнью почек: право-мочны ли они?

Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted?

Vasisht K.P., Chen S.C., Peng Y., Bakris G.L.

Diabetes Obes Metab 2010; 12(12): 1079–83

Несмотря на неоспоримые преимущества метформина как важнейшего сахароснижающего препарата в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2), его применение до сих пор ограничено опасениями в отношении развития лактацидоза. Ожидаемый риск развития лактацидоза при использовании метформина достигает

8,1 случаев на 100 000 человеко-лет применения. Учитывая столь низкую вероятность возникновения данного осложнения, авторы предполагают, что терапия метформином в исследуемой авторами категории пациентов не приводит к повышению риска развития лактацидоза.

Метформин экскретируется преимущественно почками и в настоящее время противопоказан при повышении уровня креатинина сыворотки выше 1,4 мг/дл у женщин и 1,5 мг/дл у мужчин. Несмотря на то, что в клинической практике уровень сывороточного креатинина зачастую служит суррогатным маркером почечной функции, более точную ее оценку может дать расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по методу, предложенному в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Использование этой методики позволяет утверждать, что фактический уровень почечной функции, допускающий использование метформина, особенно у молодых пациентов, может быть ниже, чем в настоящее время значится в руководствах (60 мл/мин/1,73 м²).

Авторы провели ретроспективную оценку использования метформина в двух когортах — среди пациентов Чикагского Университета (the University of Chicago Kovler Diabetes Center, 2004–2009 гг.) и в базе пациентов исследования NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006 гг.). Когорта Чикагского Университета включала 234 пациента с СД2 и уровнем креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл (расчетное СКФ составляло от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²). Когорта NHANES состояла из 1870 пациентов от 18 лет и старше с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Расчет СКФ производился по формуле MDRD. Для оценки различий использования метформина в различных демографических и СКФ группах использовался χ^2 -тест.

Результаты проведенного исследования показали, что применение метформина при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² является достаточно распространенным, что было продемонстрировано в обеих изучаемых когортах. Так, в когорте Чикагского Университета 36 пациентов (15,3%) получали метформин на том или ином этапе лечения. 18 из них (50%) метформин был отменен после повышения уровня креатинина в сыворотке крови. 16 пациентов (44%) продолжали принимать метформин на 3 стадии нефропатии, двум из них при увеличении уровня креатинина была снижена доза метформина. Двум пациентам метформин был отменен по другим причинам (желудочно-кишечный дискомфорт и непереносимость). Ни одного случая развития лактацидоза зарегистрировано не было.

В когорте NHANES афроамериканцы (Non-Hispanic Black) получали метформин при низкой СКФ в три раза чаще ($p=0,054$), чем неиспаноязычные пациенты белой расы (Non-Hispanic White). В этой когорте отмечалось применение метформина при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73 м².

Метформин не метаболизируется в организме человека, и его экскреция снижается при СКФ < 60%. Кроме того, имеется возможность взаимодействия метформина с катионоактивными лекарственными препаратами, поскольку его элиминация осуществляется при участии органических катионных транспортеров (ОКТ), локализующихся на апикальной стороне проксимального и дистального извитых канальцев и способных модулировать трансмембранный транспорт метформина. В недавнем исследовании продемонстрирована 3,8-кратная вариабельность почечного клиренса метформина и его значимая зависимость от клиренса креатинина, возраста и полиморфизмов ОКТ. После стратификации по возрасту и клиренсу креатинина наиболее высокий уровень почечного клиренса метформина был выявлен у лиц с ОКТ1 аллелем. Эти данные могут быть полезными для выявления групп пациентов со сниженной СКФ, которым можно рекомендовать назначение метформина. Наконец, значительное снижение клиренса метформина происходит при снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м², что является абсолютным противопоказанием для назначения препарата. При СКФ от 30 до 60 экскреция метформина снижается на 45–60%, что требует коррекции дозы и обязательного мониторинга функции почек с целью немедленной отмены препарата в случае ее дальнейшего снижения. Тем не менее, применение метформина до уровня СКФ 45–50 мл/мин/1,73 м² представляется безопасным и хорошо переносимым. Это пороговое значение соответствует уровню сывороточного креатинина 1,5 мг/дл у лиц 30–50 лет, и 1,2 мг/дл — у лиц старше 70 лет. Следует, однако, отметить, что концентрация креатинина в сыворотке не является адекватным параметром при оценке возможности применения метформина.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о достаточно высокой частоте применения метформина при СКФ ниже рекомендуемого предела (60 мл/мин/1,73 м²), соответствующего продвинутой стадии нефропатии. Учитывая низкий риск развития лактацидоза, рекомендации по применению метформина должны быть модифицированы с позиции возможности его использования на основании расчета СКФ, а не концентрации креатинина, особенно у молодых людей, так как у них уровень креатинина выше 1,5 мг/дл соответствует более высокой СКФ. Подобным же образом, СКФ является более информативным показателем в пожилом возрасте, когда уровень сывороточного креатинина обычно гораздо ниже, чем реальный уровень почечной функции.

Переводы М.А. Берковской.