

# Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

Расширенный реферат статьи Chun-Yi Li, Steven R. Erickson and Chung-Hsuen Wu. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes // *Respirology*, 2016, 21, 1210–1218.

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

**Цели и предпосылки.** Метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Последние исследования на животных показали, что метформин способствует уменьшению воспалительного процесса в дыхательных путях, однако остается до конца не выясненным, может ли прием метформина помочь пациентам поддерживать контроль над бронхиальной астмой.

Целью данного исследования являлась оценка взаимосвязи между применением метформина и исходами бронхиальной астмы, которые включают в себя госпитализацию по поводу бронхиальной астмы; обращение в скорую медицинскую помощь по поводу бронхиальной астмы; обострение бронхиальной астмы у пациентов с сочетанной патологией, бронхиальной астмой и сахарным диабетом.

**Методы.** Мы провели 11-летнее (2001–2011) ретроспективное когортное исследование, используя базу данных государственного медицинского страхования Тайваня. В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой. Дата первого назначения метформина в ходе наблюдения была обозначена как индексная дата. На каждого пациента, получающего метформин, методом случайной выборки было подобрано два сопоставимые по возрасту и полу пациента, не получающие метформин. Пациенты находились под наблюдением в течение трех лет для оценки распространенности частоты возникновения исходов, ассоциированных с бронхиальной астмой.

Для оценки взаимосвязи между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы были использованы многопараметрические регрессионные логистические модели.

**Результаты.** Из 1332 пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа 444 (33,3 %) принимали метформин. При сравнении с пациентами, не принимавшими метформин, пациенты на метформине имели более низкий риск госпитализации по поводу бронхиальной астмы (ОШ 0,21, 95 % ДИ 0,07–0,63) и обострения бронхиальной астмы (ОШ 0,39, 95 % ДИ 0,19–0,79).

**Заключение.** Риск развития исходов бронхиальной астмы ниже у пациентов, принимающих метформин, по сравнению с теми, кто его не принимал. Врачи должны рассматривать метформин в качестве стратегии лечения пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, данные страховых случаев, сахарный диабет, метформин, база данных государственного медицинского страхования.

## Краткий обзор

Метформин обычно используется для лечения сахарного диабета, и совсем недавно в ходе исследований на животных было обнаружено, что он способствует уменьшению воспалительного процесса в дыхательных путях. Мы провели оценку взаимосвязи между приемом метформина и обострением бронхиальной астмы среди пациентов с сочетанной патологией — сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой (БА) и обнаружили, что риск возникновения обострения БА был ниже в группе пациентов, получающих метформин, по сравнению с группой без метформина.

## Сокращения:

AMPK — 5 аденозинмонофосфат-зависимая киназа;  
NHIRD — база данных государственного медицинского страхования;  
ОШ — отношение шансов;  
ДИ — доверительный интервал;  
БА — бронхиальная астма;  
СД2 — сахарный диабет 2 типа.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием, при котором происходит воспалительный процесс в мелких дыхательных путях легких. Это распространенное заболевание со значительным уровнем заболеваемости во всем мире [1]. БА страдают более 300 млн человек в мире [2]. В США, по оценкам на 2011 г., около 25,9 млн человек имеют БА [3]. В Тайване БА встречается у 12 % населения [4]. Средняя стоимость госпитализации у пациентов с БА в Тайване в 2,7 раза выше, чем у пациентов без астмы [5, 6]. БА поддается лечению, хотя и остается пожизненным заболеванием. Лекарственные препараты для лечения БА разделены на два основных класса: препараты базисной терапии и симптоматические препараты, облегчающие дыхание [7]. Препараты базисной терапии уменьшают воспалительный процесс либо обеспечивают пролонгированную бронходилатацию. Симптоматические препараты обладают быстрым началом действия бронходилатирующего эффекта и используются для купирования острых симптомов бронхиальной астмы. Даже несмотря на то, что БА поддается лечению, часто сообщается о ее неудовлетворительном контроле [8, 9]. Например, по данным Carlton и соавт., проводивших обследование 60 тыс. пациентов, наблюдающихся в амбулаторном звене, 74 % пациентов сообщали об отсутствии контроля БА [10]. СД2 является распространенным сочетанным заболеванием среди взрослых пациентов с БА. Для примера: предыдущее исследование популяционного масштаба показало, что распространенность сопутствующего сахарного диабета находится в пределах от 5 до 16 % [11, 12]. По сравнению с пациентами без диабета пациенты с СД2 также подвержены повышенному риску развития других респираторных заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фиброз легких и пневмония [13]. Кроме того, исследования также показали, что пациенты с сопутствующими БА и СД2 имели худший гликемический

контроль [14], худшую ожидаемую продолжительность жизни с учетом ее качества [15] и более высокий риск развития пневмококковой инфекции [16] по сравнению с пациентами, которые имеют только БА или сахарный диабет.

Последние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что противовоспалительное действие метформина может способствовать уменьшению воспалительных процессов в дыхательных путях [17, 18]. Вероятный механизм противовоспалительного эффекта метформина на дыхательные пути происходит опосредованно через активацию метформином 5-аденозинмонофосфат-зависимой киназы (АМРК) [18]. Активация АМРК ингибирует воспалительные процессы при таких состояниях, как колит, муковисцидоз и аутоиммунный энцефаломиелит [19–22]. Активация МФК может также способствовать уменьшению оксидативного стресса посредством регуляции клеточной пролиферации и синтеза белков, а также посредством влияния на никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат-оксидазу [23]. Например, Salixto и соавт. провели исследование на моделях мышей с ожирением, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров, и обнаружили, что метформин способствует уменьшению обострения аллергического эозинофильного воспаления [17]. Другое направление действия метформина включает в себя подавление фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), запускающего воспалительный сигнальный путь, а также ядерного фактора kB (NF-kB) посредством индуцированной экспрессии синтеза оксида азота [18]. Принимая во внимание тот факт, что прием метформина рекомендован в качестве терапии первой линии для пациентов с СД2 [24], он может стать препаратом выбора в отношении лучшего контроля БА у пациентов с сопутствующей патологией — БА и СД2. Тем не менее до конца не выяснено, способствует ли прием метформина поддержанию лучшего контроля БА. Таким образом, цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить взаимосвязь

между приемом метформина и исходами БА у пациентов с сочетанной патологией — БА и СД2. Мы предположили, что риск развития неблагоприятных исходов БА ниже среди пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами, не получающими данный препарат.

## Методы

### Источники информации

При проведении данного исследования были использованы данные базы данных государственного медицинского страхования (NHIRD) Тайваня. В 1995 г. правительство Тайваня запустило свою программу государственного медицинского страхования, которая охватывает 23 млн граждан, на долю которых приходится 98 % населения Тайваня [25–27]. Информация о состоянии здоровья населения передавалась в программу государственного медицинского страхования и была использована для создания NHIRD при поддержке Государственного управления медицинского страхования Тайваня и Государственного научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения Тайваня [27]. NHIRD является обезличенной административной базой данных страховых случаев, которая включает в себя демографические данные лиц, имеющих страховой полис, диагнозы, стационарные или амбулаторные операции/манипуляции, назначения лекарственных средств и регистрационную информацию. Мы использовали базу данных медицинского страхования от 2005 г., которая представляет собой выборку, включающую в себя 1 млн жителей Тайваня, обращающихся за медицинской помощью по страховому полису в 2005 г., выбранных случайным образом из NHIRD для проведения данного исследования [27]. Общая продолжительность исследуемых данных составила 11 лет, от 1 января 2001 г. по 31 декабря 2011 г. Исследуемая выборка и дизайн: ретроспективное когортное исследование.

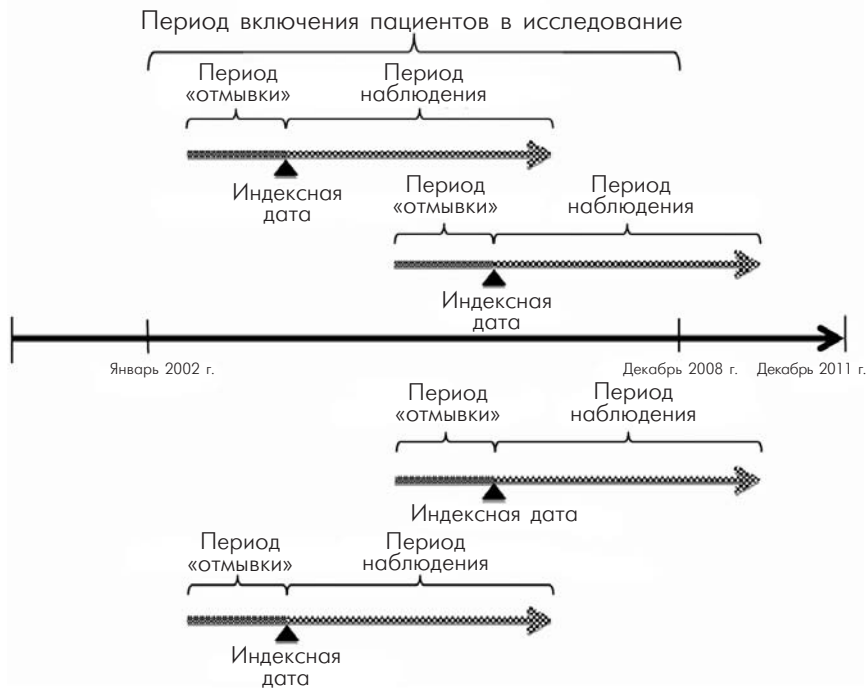


Рис. 1. Дизайн исследования

В исследование были включены взрослые пациенты старше 18 лет с сочетанной патологией — БА и СД. Для выявления пациентов были использованы коды международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9-КМ). Для включения в выборку пациенты должны были иметь по крайней мере одну госпитализацию или два амбулаторных обращения с диагнозами БА (МКБ-9-КМ: 493.x) и СД (МКБ-9-КМ: 250.x) в течение периода включения в исследование (т.е. с 1 января 2002 г. по 31 декабря 2008 г.). В дополнение к диагнозам заболеваний пациенты были включены в исследование, если они имели по крайней мере одно назначение лекарственного средства для лечения БА и СД в течение периода включения в исследование. Индексная дата для пациентов, получающих терапию метформином, была определена как дата первой зарегистрированной записи назначения метформина за период включения пациентов в исследование.

На каждого пациента, получающего метформин, было подобрано два пациента без метформина, сопоставимых по полу и возрасту, им была присвоена та же индексная дата, что и для пациентов на метформине.

Для обеспечения того, что пациенты, включенные в наше исследование, имеют сочетанную патологию — БА и СД, мы ввели следующее ограничение: дата постановки диагноза БА и СД должна быть раньше, чем индексная дата. Пациенты находились под наблюдением в течение трех лет (период наблюдения) от индексной даты до оценки исходов, ассоциированных с БА. Рисунок 2 описывает процесс определения выборки пациентов для исследования. Пациенты, получавшие метформин за год до индексной даты (в доиндексный период), были исключены из исследования. Также мы исключили пациентов с такими диагнозами, как ХОБЛ (коды по МКБ-9КМ 491.xx, 492.xx или 496.xx), любые виды рака дыхательных путей (коды по МКБ-9КМ 161,161x, 162, 163, 163x, 231, 231.x), бронхоэктатическая болезнь (код по МКБ-9-КМ 494.xx) в доиндексном периоде [28–30]. Также были исключены пациенты, которые были госпитализированы или обращались в скорую медицинскую помощь (СМП) по поводу бронхиальной астмы в доиндексный период. И наконец, были исключены пациенты с недействительной или недостающей информацией о возрасте, поле, коде диагноза, назначении

лекарственных средств и регистрационной информации.

#### Зависимые переменные

В ходе исследования была проведена оценка трех зависимых переменных: госпитализация по поводу БА, обращение в СМП по поводу БА и риск развития обострения БА [30–32]. Мы использовали только первичный диагноз БА для выявления исходов, ассоциированных с БА. Госпитализация по поводу БА была определена как госпитализация пациента по поводу БА в течение периода наблюдения. Обращение в СМП по поводу БА было определено как обращение пациента в СМП в течение периода наблюдения. Обострение БА было определено как госпитализация по поводу БА пациента, который использует системные кортикостероиды, или обращение в СМП пациента, получающего терапию системными кортикостероидами в течение периода наблюдения [32, 33].

Для обеспечения достоверности результатов также требовалось, чтобы терапия системными кортикостероидами и госпитализация (или обращение в СМП) по поводу БА происходили в один и тот же момент времени.

#### Независимые переменные

Оценка всех независимых переменных проводилась в доиндексный период. Оценивались такие независимые переменные, как возраст, пол, географический регион, индекс коморбидности Чарлсона (CCI) [34, 35], длительность БА, прием препаратов для лечения БА, прием сахароснижающих препаратов, общее количество госпитализаций, общее число обращений в СМП. Мы создали такую независимую переменную, как сердечно-сосудистое заболевание или заболевание, приводящее к отмене метформина: ССЗ, дислипидемия, метаболический синдром, почечная недостаточность, сердечная недостаточность или хроническое заболевание печени. Мы скорректировали переменные в дополнение к индексу коморбидности Чарлсона для лучшего контроля и для устранения искажающего эффекта сочетанных заболеваний.

Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

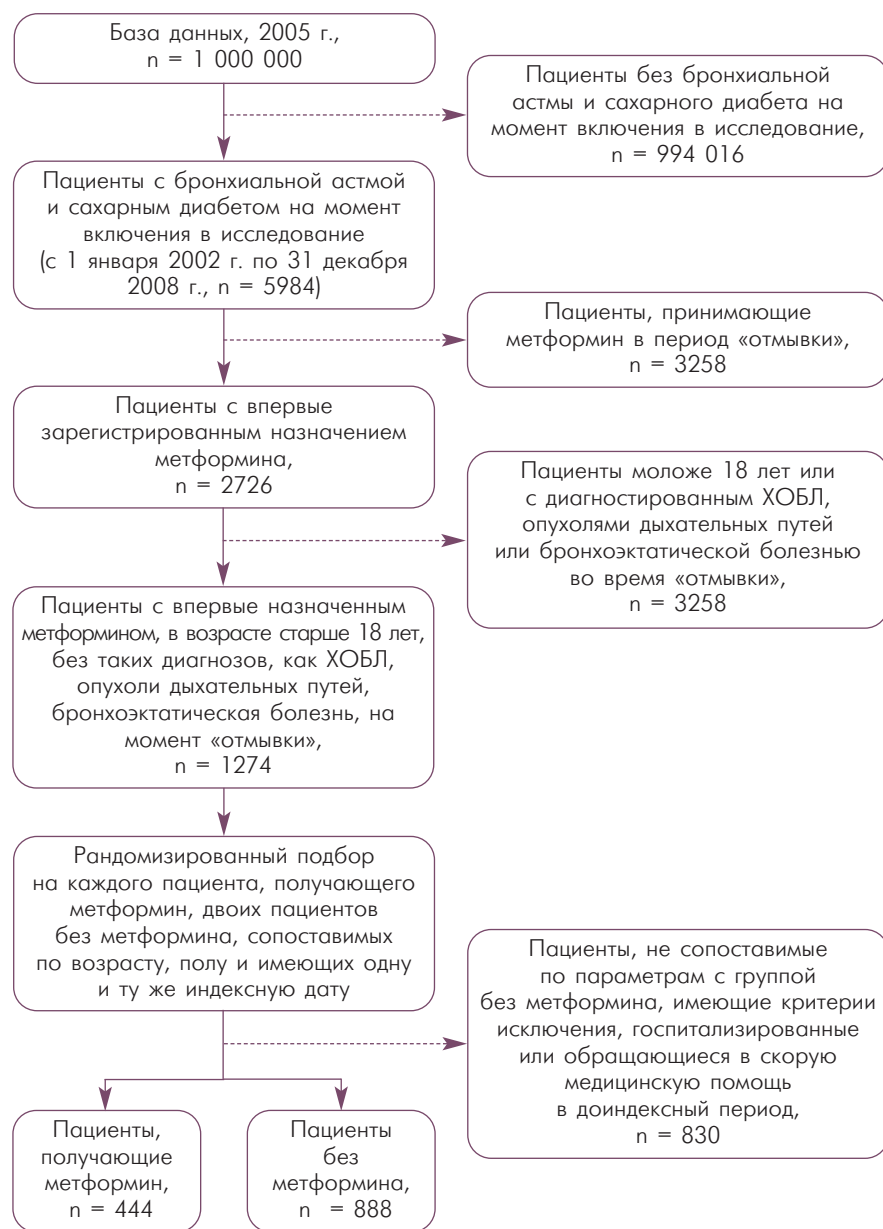


Рис. 2. Блок-схема: процесс определения выборки пациентов для исследования

Географические районы Тайваня были сгруппированы в шесть регионов: северный, северо-западный, центральный, юго-западный, южный, восточный и другие. Прием лекарственных средств для лечения БА определялся по записи о том, что пациенту был назначен по крайней мере один из следующих препаратов в доиндексный период: ингаляционные кортикостероиды, агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия, модификаторы лейкотриенов, метилксантины, агонисты  $\beta$ -адренорецепторов короткого действия, кромоны, анти-IgE и системные

кортикостероиды. Прием сахароснижающих препаратов был определен как запись о том, что пациенту был назначен по крайней мере один из следующих сахароснижающих препаратов: препараты сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, ингибиторы ДПП-4, аналоги ГПП-1, инсулин.

*Обработка статистических данных*  
 Была использована описательная статистика для описания характеристик всей выборки пациентов — как пациентов, получающих метформин, так и пациентов без мет-

формина. Для сравнения различных непрерывных переменных и процентного отношения категориальных переменных между пациентами, получающими метформин, и пациентами без метформина были использованы t-критерий Стьюдента и критерий  $\chi^2$ . В ходе исследования были использованы многопараметрические регрессионные логистические модели для оценки отношения шансов (ОШ) между приемом метформина и тремя зависимыми переменными. В многопараметрических регрессионных моделях были проанализированы связи между исходами БА и приемом метформина, переменные, перечисленные в вышеупомянутом разделе, включающие в себя возраст, пол, регион, индекс коморбидности Чарлсона, общее число госпитализаций, общее число обращений в СМП, длительность БА, прием препаратов для лечения БА и сахароснижающих препаратов. Оценка обострений БА в нашем основном анализе проводилась в отношении пациентов, получающих лечение системными кортикостероидами в сочетании с госпитализацией по поводу БА, или в отношении пациентов, получающих лечение системными кортикостероидами в сочетании с обращением в СМП по поводу БА. В дополнение к основному анализу мы в дальнейшем провели анализ чувствительности для определения обострений БА в качестве компонента исходов распространности случаев применения системных кортикостероидов, госпитализации по поводу БА или обращения в СМП по поводу БА.

Для работы с данными и проведения статистического анализа было использовано программное обеспечение Release 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA, институт системного статистического анализа). Значение p с двусторонним уровнем значимости было установлено до 0,05. Данное исследование было рассмотрено и одобрено Локальным комитетом по этике Медицинского университета Тайбэя.

## Результаты

Таблица 1 показывает характеристики выборки пациентов.

**Таблица 1. Основные характеристики исследуемой группы пациентов (все пациенты, n = 1332)**

Характеристики	Кол-во	%
<b>Возраст:</b> среднее значение	64	10,1
18–39	24	1,8
40–59	402	30,2
60–79	906	68,0
<b>Пол</b>		
Женщины	804	60,4
Мужчины	528	39,6
<b>Регион<sup>2</sup></b>		33
Северный	342	25,7
Северо-Западный	202	15,2
Центральный	247	18,5
Юго-Западный	204	15,3
Южный	213	16,0
Восточный и другие	124	9,3
<b>Индекс коморбидности Чарлсона<sup>3</sup></b>	1,3	1,8
<b>Длительность БА (мес)<sup>4</sup></b>	41,9	21,2
<b>События в исходе любых причин<sup>5</sup></b>		
Госпитализация		
Да	316	23,7
Обращение в СМП		
Да	381	28,6
ССЗ <sup>1</sup>		
Да	76	5,7
<b>Заболевания, приводящие к отмене метформина<sup>2*</sup></b>		
Да	90	6,7
<b>Препараты для лечения БА</b>		
Ингаляционные ГКС		
Да	93	7,0
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия		
Да	189	14,2
Агонисты β <sub>2</sub> -адренорецепторов короткого действия		
Да	348	26,1
Модификаторы лейкотриенов		
Да	20	1,5
Метилксантины		
Да	481	36,1
Системные ГКС		
Да	272	20,4
Антихолинергические средства		
Да	49	3,7
<b>Сахароснижающие препараты</b>		
ПСМ		
Да	513	38,5
Глиниды		
Да	72	5,4
Тиазолидиндионы		
Да	77	5,8
Ингибиторы α-глюкозидазы		
Да	111	8,3
Инсулины		
Да	147	11,0
<b>Исходы бронхиальной астмы<sup>6*</sup></b>		
Госпитализация		
Да	33	2,5
Обращение в СМП		
Да	30	2,3
Обострение		
Да	133	10,0

<sup>1</sup> Рассчитано на момент индексной даты.  
<sup>2</sup> Рассчитано в период до индексной даты.  
<sup>3</sup> От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.  
<sup>4</sup> Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром.  
<sup>5</sup> Включая ХПН, СН или хронические заболевания печени.  
<sup>6</sup> Рассчитано в период наблюдения.

Средний возраст составил 64 года, а более половины выборки составляли женщины (60,4 %). Средний индекс коморбидности Чарлсона составил 1,3. Около 23,7 % пациентов были госпитализированы и 28,6 % обращались в СМП в течение года доиндексного периода.

Около 14,2 % принимали агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов длительного действия, 26,1 % принимали агонисты β-адренорецепторов короткого действия, и 20,4 % получали лечение системными кортикостероидами. Более одной трети (38,5 %) исследуемой популяции принимали препараты сульфонилмочевин в доиндексном периоде. В табл. 2 приведено сравнение характеристик пациентов, получающих метформин, и пациентов без терапии метформин. Пациенты, получающие метформин, чаще принимали агонисты β-адренорецепторов короткого действия (30,2 % vs 24,1 %, p < 0,05) и метилксантины (42,8 % vs 32,8 %, p < 0,01). Частота назначения инсулинотерапии была ниже среди пациентов, получающих метформин (6,1 % vs 13,5 %, p < 0,01). Пациентов, получающих метформин, реже госпитализировали по поводу БА в течение периода наблюдения, чем пациентов без метформина (0,9 % vs 3,3 %, p < 0,01). Среди пациентов, получающих метформин, отмечена более низкая частота госпитализаций. В табл. 3 приведены результаты скорректированных многопараметрических логистических регрессионных моделей. Результаты показали, что у пациентов, получающих метформин, реже встречались неблагоприятные исходы БА. По сравнению с группой пациентов без метформина пациенты, получающие метформин, имели более низкий риск госпитализаций по поводу БА (ОШ 0,21, 95 % ДИ 0,07–0,63), а также риск развития обострения БА (ОШ 0,38, 95 % ДИ 0,19–0,79), но это не касалось обращения в СМП по поводу БА (ОШ 0,62, 95 % ДИ 0,26–1,44).

Результаты анализа чувствительности показали, что между группами (пациентами, получающими и не получающими метформин) риск развития обострения БА не имел значительного различия (ОШ 0,68, 95 % ДИ 0,45–1,02).

Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

Характеристики	Группа приема метформина, n = 444		Группа без метформина, n = 888		P
	Кол-во	%	Кол-во	%	
<b>Возраст:</b> среднее значение <sup>2</sup>	64	10,1	64	10,1	0,98 1,00
18–39	8	1,8	16	1,8	
40–59	134	30,2	268	30,2	
60–79	302	68,0	604	68,0	
<b>Пол</b>					1,00
Женщины	268	60,4	536	60,4	
Мужчины	176	39,6	352	39,6	
<b>Регион<sup>2</sup></b>					0,05
Северный	97	21,9	245	27,6	
Северо-Западный	82	18,0	120	13,5	
Центральный	76	17,1	171	19,3	
Юго-Западный	69	15,5	135	15,2	
Южный	72	16,2	141	15,9	
Восточный и другие	48	10,8	76	8,6	
<b>Индекс коморбидности Чарлсона<sup>2</sup></b>	1,3	10,81	1,4	1,86	0,46
<b>Длительность БА (мес)<sup>3</sup></b>	39,7	21,95	43,0	20,73	< 0,01*
<b>События в исходе любых причин<sup>2</sup></b>					
Госпитализация				0,74	
Да	103	23,2	213	24,0	
Обращение в СМП					0,69
Да	124	27,9	257	28,9	
ССЗ <sup>1</sup>					0,15
Да	31	7,0	45	5,1	
<b>Заболевания, приводящие к отмене метформина<sup>2</sup></b>					
Да	31	7,0	59	6,6	
Ингаляционные ГКС					0,11
Да	38	8,6	55	6,2	
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия					0,86
Да	64	14,4	125	14,1	
Агонисты β <sub>2</sub> -адренорецепторов короткого действия					0,02
Да	134	30,2	214	24,1	
Модификаторы лейкотриенов					0,75
Да	6	1,4	14	1,6	
Метилксантин					< 0,01
Да	190	42,8	291	32,8	
Системные ГКС					0,02
Да	107	24,1	165	18,6	
Антихолинергические средства					0,09
Да	11	2,5	38	4,3	
<b>Сахароснижающие препараты<sup>2</sup></b>					
ПСМ					0,12
Да	184	41,4	329	37,1	
Глиниды					< 0,01
Да	15	3,4	57	6,4	
Тиазолидиндионы					0,16
Да	20	4,5	57	6,4	
Ингибиторы α-глюкозидазы					0,67
Да	39	8,8	72	8,1	
Инсулины					< 0,01*
Да	27	6,1	120	13,5	
<b>Исходы бронхиальной астмы<sup>2,2</sup></b>					< 0,01*
Госпитализация					
Да	4	0,9	29	3,3	
Обращение в СМП					0,43
Да	8	1,8	22	2,5	
Обострение					0,02
Да	10	2,3	44	5,0	

Различия независимых переменных группы пациентов, принимающих метформин, и группы без метформина рассчитывались с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ<sup>2</sup>.  
<sup>\*</sup> Значение p с двусторонним уровнем значимости был установлен до 0,05.  
<sup>2</sup> Рассчитано на момент индексной даты.  
<sup>2</sup> Рассчитано в период до индексной даты.  
<sup>3</sup> От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.  
<sup>1</sup> Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром.  
<sup>2</sup> Включая ХПН, СН или хронические заболевания печени.  
<sup>2,2</sup> Рассчитано в период наблюдения.

**Таблица 3. Связь между приемом метформина и исходами БА (госпитализация, обращение в СМП и обострение БА): результаты, полученные в ходе многопараметрического регрессионного логистического анализа?**

Переменная	Госпитализация по поводу БА		Обращение в СМП по поводу БА		Обострение БА	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
<b>Прием метформина</b>						
Да	0,21	0,07–0,63	0,62	0,26–1,44	0,39	0,19–0,79
Нет	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа
<b>Возраст</b>	1,02	0,99–1,06	0,98	0,94–1,01	1,01	0,98–1,03
<b>Пол<sup>а</sup></b>						
Женский	1,91	0,83–4,37	0,96	0,45–2,04	1,46	0,79–2,69
<b>Регион</b>						
Северо-Западный	3,80	1,23–11,73	2,08	0,72–5,97	1,83	0,81–4,11
Центральный	1,58	0,46–5,38	1,12	0,37–3,46	1,07	0,45–2,51
Юго-Западный	1,56	0,44–5,59	0,67	0,17–2,67	0,98	0,40–2,45
Южный	1,48	0,41–5,37	0,74	0,21–2,69	0,79	0,30–2,07
Восточный и другие	0,88	0,16–4,81	0,66	0,13–3,29	0,55	0,15–2,03
<b>Индекс коморбидности Чарлсона</b>	0,86	0,66–1,13	1,01	0,81–1,27	0,91	0,75–1,11
<b>Длительность БА (мес)<sup>б</sup></b>	1,00	0,99–1,02	1,00	0,98–1,02	1,00	0,99–1,01
<b>Заболевания, приводящие к отмене метформина<sup>в</sup></b>						
Да	0,27	0,03–2,16	1,30	0,41–4,18	1,06	0,41–2,74
<b>Препараты для лечения БА</b>						
Ингаляционные ГКС <sup>г</sup>						
Да	1,89	0,64–5,60	3,74	1,34–10,4	1,22	0,49–3,05
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия <sup>г</sup>						
Да	2,21	0,90–5,41	0,60	0,20–1,80	1,91	0,95–3,85
Агонисты β <sub>2</sub> -адренорецепторов короткого действия <sup>г</sup>						
Да	1,87	0,84–4,19	1,44	0,62–3,32	1,77	0,95–3,28
Системные ГКС <sup>г</sup>						
Да	2,21	0,87–4,72	1,86	0,79–4,37	1,64	0,85–3,17
Другие ЛС <sup>г,з</sup>						
Да	1,05	0,44–2,52	1,10	0,46–2,65	1,26	0,66–2,41
<b>Сахароснижающие препараты<sup>д, зз</sup></b>						
Да	0,85	0,41–1,77	1,28	0,6–2,77	1,13	0,64–2,00

<sup>а</sup> Переменные включали в себя возраст, пол, регион, индекс коморбидности Чарлсона, длительность БА, лекарственную терапию БА и СД.

<sup>б</sup> Контрольная группа: пол (мужской), регион (Северный), сердечно-сосудистые и другие заболевания, приводящие к отмене метформина (нет), ингаляционные ГКС (нет), агонисты β-адренорецепторов длительного действия (нет), агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов короткого действия (нет), системные ГКС (нет), другие лекарственные средства (нет), сахароснижающие препараты (нет).

<sup>в</sup> От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.

<sup>г</sup> Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром, ХПН, СН, хронические заболевания печени.

<sup>з</sup> Другие лекарственные средства: модификаторы лейкотриенов, метилксантины, антихолинергические средства.

<sup>зз</sup> Сахароснижающие средства: ПСМ, глиниды, ТЗД, ингибиторы глюкозидаз, инсулины.

## Обсуждение

В данном ретроспективном когортном исследовании мы обнаружили значительную взаимосвязь между приемом метформина и развитием исходов, ассоциированных с БА, среди пациентов с сочетанной патологией — БА и СД.

Пациенты, получающие метформин, реже проходили стационарное лечение по поводу БА и реже имели обострения БА по сравнению с пациентами, не получающими метформин.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что противовоспалительное действие метформина может быть связано с уменьшением риска развития воспалитель-

ного процесса в дыхательных путях, о котором сообщалось в предыдущих исследованиях на животных [17, 18].

Несмотря на то что механизм действия остается до конца не выясненным, предшествующие исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что метформин может оказывать противовоспалительное действие [17, 18].

Посредством активации АМРК метформин уменьшает аллергическое эозинофильное воспаление, что в свою очередь уменьшает воспалительный процесс в дыхательных путях [18].

Активация АМРК также может подавлять воспалительный процесс

при некоторых других заболеваниях, таких как колит [20], муковисцидоз [21], аутоиммунный энцефаломиелит [22] и воспаление легких, индуцированное липополисахаридами [36].

Таким образом, более низкий риск развития обострения БА у пациентов, получающих метформин, который мы наблюдали в ходе исследования, может быть результатом данного противовоспалительного действия.

Данное исследование имело несколько преимуществ. Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее взаимосвязь между приемом метформина и развитием исходов, связанных с БА, на

основе большой выборки населения. Также мы использовали данные о постановке диагноза и назначении лекарственных средств сразу по двум заболеваниям, для того чтобы обеспечить точность и достоверность определения исследуемой группы населения, что способствовало предупреждению ошибок в группировке, о которых часто сообщалось в исследованиях с использованием административной базы данных страхового медицинского обслуживания [37]. Кроме того, мы использовали новый дизайн для участников исследования [38] с целью предотвращения смещения результатов, о котором часто сообщалось в наблюдательных исследованиях [39, 40]. Более того, мы определили применяемые лекарственные средства от БА, которые включали в себя ингаляционные кортикостероиды, агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия и агонисты  $\beta$ -адренорецепторов короткого действия, и оценили применение лекарственных средств в регрессивном анализе. Данный анализ позволил нам получить более полную информацию, поскольку прием средств для лечения БА тесно связан с исходами БА.

Наконец, мы также оценили применение сахароснижающих препаратов, включая инсулин, в ходе проведенного регрессионного анализа, в том числе прием различных сахароснижающих лекарственных средств может косвенно говорить о тяжести СД. Проведенный анализ гарантирует получение исчерпывающих и объективных результатов. Кроме того, мы оценивали возникновение обострения БА, поскольку оно является более исчерпывающим и клинически значимым исходом. Мы обнаружили, что риск развития обострения БА был ниже среди пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами без метформина. Метформин является препаратом первой линии терапии, который широко применяется для лечения пациентов с СД2. Врачи могут рассмотреть вопрос назначения метформина или добавление метформина к текущим сахароснижающим лекарственными средствами в качестве стратегии лечения для пациентов с соче-

танной патологией — БА и СД. Предшествующие исследования показали, что прием метформина может уменьшить риск развития рака, ВИЧ-ассоциированного синдрома липодистрофии, синдрома поликистозных яичников и некоторых хронических воспалительных заболеваний благодаря его противовоспалительному действию [41, 42]. Взаимосвязь между приемом метформина и уменьшением риска развития обострения БА, которую мы обнаружили в ходе данного исследования, требует дальнейшего изучения. Несколько текущих рандомизированных контролируемых исследований могут предоставить дополнительные доказательства в поддержку наших выводов [43, 44].

#### Ограничения данного исследования

Во-первых, некоторые факторы риска, которые могут влиять на контроль БА, такие как ожирение, наличие аллергенов, инфекции, сенсibiliзирующие факторы, связанные с профессиональной деятельностью, курение, атмосферное загрязнение, а также пищевые привычки, не были известны по сведениям административной базы данных страхового медицинского обслуживания [1]. Во-вторых, база данных государственного медицинского страхования не располагает информацией о социально-экономическом статусе пациентов, таких параметрах, как образование, доход семьи, раса / этническая принадлежность, семейное положение и так далее, которые также могут оказывать определенное влияние на развитие обострения БА. Также могут существовать дополнительные эффекты, затрудняющие интерпретацию результатов исследования. Кроме того, база данных государственного медицинского страхования не располагает данным лабораторного обследования или другими клиническими показателями, такими как, например, индекс массы тела, которые являются потенциальными факторами, искажающими результаты данного исследования. В-третьих, пациенты с ХОБЛ и БА могут иметь перекрестные симптомы [45, 46]. Мы потенциально исключаем пациентов с тя-

желой формой БА, в случае если мы исключаем пациентов с ХОБЛ. Данный критерий исключения снизил бы обобщаемость и достоверность нашего исследования. В-четвертых, систематическая ошибка из-за искажения показателей могла возникнуть по причине того, что количество сопутствующих состояний и количество дополнительных лекарственных средств было больше среди пациентов, получающих метформин в качестве лечения, по сравнению с группой без метформина. В-пятых, фактический прием лекарственных средств в исследуемой популяции был неизвестен, так как запись о назначении препаратов не означает того, что пациент их действительно принимает. Наконец, БА является гетерогенным заболеванием [47], но информация о фенотипах или о тяжести БА не была доступна по имеющимся у нас данным.

Таким образом, прием метформина потенциально связан с улучшением контроля БА у пациентов с такой сочетанной патологией, как БА и СД. С клинической точки зрения метформин может стать препаратом выбора для лечения пациентов с СД и БА. Дальнейшие исследования должны продолжать изучение механизмов, лежащих в основе противовоспалительного действия метформина, а также необходимо проведение клинических исследований для дополнительного подтверждения влияния метформина на контроль БА.

#### Благодарности

Данное исследование финансировалось, в частности, путем исследовательского гранта от Национального научного совета Тайваня (NSC102-2314-B-038-001 C-HW) и исследовательского гранта молодых ученых от Медицинского университета Тайбэя (TMU 101-AE1-B26 в C-HW).

Спонсоры не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных данных, интерпретации результатов, решении о публикации и подготовке статьи.

Данное исследование было частично основано на информации, полученной из базы данных государ-



ственного медицинского страхования, относящегося к министерству здравоохранения и социального обеспечения, который в свою очередь находится под управлением Национального научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения.

Интерпретация результатов и выводы, содержащиеся в настоящем документе, не отражают позицию государственного фонда медицинского страхования, министерства здравоохранения и социального обеспечения, Национального научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения.

## Заявление о раскрытии информации

Данное исследование является частью диссертации С-УЛ Медицинского университета Тайбэя (Тайбэй, Тайвань).

## Литература

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. 2014
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004; 59: 469–78.
- American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. 2012
- Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007 // *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 589–94.
- Wu LS, Sjakste T, Sakalauskas R, et al. The burden of allergic asthma in children: a landscape comparison based on data from Lithuanian, Latvian, and Taiwanese populations // *Pediatr. Neonatol.* 2012; 53: 276–82.
- Sun HL, Lue KH. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan // *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 177–81.
- Edward KS, Pollart SM. Medical therapy for asthma: updates from the NAEPP guidelines // *Am. Fam. Physician* 2010; 82: 1242–51.
- Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives // *Respir. Care* 2015; 60: 455–68.
- Wechsler ME. Getting control of uncontrolled asthma // *Am. J. Med.* 2014; 127: 1049–59.
- Carlton BG, Lucas DO, Ellis EF, et al. The status of asthma control and asthma prescribing practices in the United States: results of a large prospective asthma control survey of primary care practices // *J. Asthma* 2005; 42: 529–35.
- Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, et al. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study // *Chest* 2006; 129: 285–91.
- Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health* 2008; 8: 221–33.
- Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer // *Diabetes Care* 2010; 33: 55–60.
- Black MH, Anderson A, Bell RA, et al. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes // *Pediatrics* 2011; 128: e839–47.
- Jia H, Zack MM, Thompson WW. The effects of diabetes, hypertension, asthma, heart disease, and stroke on quality-adjusted life expectancy // *Value Health: J. Intern. Soc. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013; 16: 140–7.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease // *Thorax* 2015; 70: 984–9.
- Calixto MC, Lintomen L, Andre DM, et al. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice // *PLoS One* 2013; 8: e76786.
- Park CS, Bang BR, Kwon HS, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase // *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84: 1660–70.
- Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation // *Expert Opin. Investig. Drugs* 2012; 21: 1155–67.
- Bai A, Ma AG, Yong M, et al. AMPK agonist downregulates innate and adaptive immune responses in TNBS-induced murine acute and relapsing colitis // *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 1708–17.
- Myerburg MM, King JD Jr, Oyster NM, et al. AMPK agonists ameliorate sodium and fluid transport and inflammation in cystic fibrosis airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42: 676–84.
- Nath N, Khan M, Paintlia MK, et al. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis // *J. Immunol. (Baltimore, Md. 1950)* 2009; 182: 8005–14.
- Song P, Zou MH. Regulation of NAD(P)H oxidases by AMPK in cardiovascular systems // *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52: 1607–19.
- Association AD. Executive summary: standards of medical care in diabetes — 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S4–10.
- Wang JY, Liu LF, Chen CY, et al. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases // *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42: 1087–99.
- Chen CY, Liu CY, Su WC, et al. Factors associated with the diagnosis of neurodevelopmental disorders: a population-based longitudinal study // *Pediatrics* 2007; 119: e435–43.
- Fitch K, Pyenson BS, Iwasaki K. Medical claim cost impact of improved diabetes control for Medicare and commercially insured patients with type 2 diabetes // *J. Manag. Care Pharm.* 2013; 19: 609–20, 20a–20d.
- Stanford RH, Blanchette CM, Roberts MH, et al. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol or inhaled corticosteroids on asthma-related outcomes in a Medicare-eligible population // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2012; 10: 343–51.
- Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Retrospective comparison of early versus late treatment with fluticasone propionate/salmeterol after an asthma exacerbation // *J. Asthma* 2011; 48: 721–8.
- Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Risk of asthma exacerbation, asthma-related health care utilization and costs, and adherence to controller therapy in patients with asthma receiving fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder 100 mug/50 mug versus mometasone furoate inhalation powder // *J. Asthma* 2013; 50: 287–95.
- Lafeuille MH, Gravel J, Zhang J, et al. Association between consistent omalizumab treatment and asthma control // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1: 51–7.
- Lane SJ, Petersen H, Seltzer JM, et al. Moderate symptom-based exacerbations as predictors of severe claims-based exacerbations in asthma // *J. Asthma* 2013; 50: 642–8.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data // *Med. Care* 2005; 43: 1130–9.
- Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries // *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173: 676–82.
- Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, et al. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295: L497–504.
- Lin CC, Lai MS, Syu CY, et al. Accuracy of diabetes diagnosis in health insurance claims data in Taiwan // *J. Formos. Med. Assoc.* 2005; 104: 157–63.
- Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs // *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 915–20.
- Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects // *Pharmacoeconomics* // *Drug Saf.* 2007; 16: 241–9.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 492–9.
- Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy // *Curr. Opin. Oncol.* 2012; 24: 103–8.
- Mahmood K, Naem M, Rahimnajad NA. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 20–6.
- Saif W. Impact of pretreatment with metformin on colorectal cancer stem cells (CCSC) and related pharmacodynamic markers. *ClinicalTrials.gov* [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440127>]; National Library of Medicine (US). 2000[2015/06/17]. NCT01440127.
- Lynch P. An Open-Labelled Pilot Study of Biomarker Response Following Short-Term Exposure to Metformin. *ClinicalTrials.gov* [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816659>]; National Library of Medicine (US). 2000[2015/06/17]. NCT01816659.
- Papaiwannou A, Zargoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review // *J. Thorac. Dis.* 2014; 6: S146–51.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6: 197–219.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 315–23.