

Метформин – приложение при захарен диабет тип 2

Метформин е един от най-често изписваните перорални хипогликемични медикаменти. Основните му механизми на действие са понижаване на апетита, понижаване на въглехидратната резорбция в червата, инхибиция на чернодробната глюконеогенеза и повишено постъпване на глюкоза в периферните тъкани. Метформин е медикамент на първи избор в терапията на захарния диабет тип 2. Повечето ръководства препоръчват ранно приложение на медикамента, едновременно с назначаване на здравословна диета и физически упражнения. Метформин може да бъде прилаган сигурно и ефективно и в комбинация с инсулин и всички други перорални хипогликемични медикаменти с адитивен ефект. Комбинираната терапия с метформин забавя появата на инсулиновата резистентност, понижава необходимостта от инсулин и редуцира телесното тегло. Метформин има и благоприятни ефекти върху сърдечно-съдовите рискови фактори и подобрява сърдечно-съдовата прогноза. Ефективността на метформин се съчетава с отлична поносимост и сигурност; внимание е необходимо само по отношение на контраиндикациите за приложението му (хронична бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест, чернодробна болест). Метформин е отличен избор в условията на първичната медицинска помощ и специализираните звена.

През последните 20 години захарният диабет тип 2 се превърна в основен здравен проблем с епидемични размери. От диабет са засегнати около 6% от възрастните хора по света. При пациентите с диабет е значително повишен риска от съдова болест, която засяга големите артерии (макросъдова болест – мозъчно-съдова, коронарна и периферна артериална болест) и малките артерии (микросъдова болест – ретинопатия, невропатия и нефропатия). Тези хронични съдови усложнения водят до повишена заболяемост и смъртност. С цел оптимизирането на гликемичния контрол и редуциране на диабетните усложнения са разработени няколко класа перорални хипогликемични медикаменти. Бигванидите са един от най-старите класове перорални хипогликемични медикаменти, използвани за терапията на диабет тип 2. Фенформин е първият бигванид, пуснат на пазара през 50-те години, последван от буформин и метформин. Метформин е не само най-често изписваният антидиабетен медикамент, но се препоръчва и като терапия на първа линия при пациенти без противопоказания.

Фармакокинетичен профил и метаболизъм на метформин

Метформин е производно на гванидин – активното вещество на растението *Galega officinalis* (жаблек), което е използвано емпирично за лечение на диабет в средните векове. Той се резорбира в тънкото черво. Оралната му бионаличност варира между 40 и 60%, а гастроинтестиналната му абсорбция завърша 6 часа след пероралния му прием. Описана е обратна зависимост между дозата и степента на абсорбция на медикамента. След абсорбцията си метформин бързо се разпределя без да се свързва с плазмените протеини. Той не се метаболизира в черния дроб и се екскретира непроменен през бъбреците. Средният му плазмен полуживот след перорален прием варира между 4 и 8–7 часа. Плазменият полуживот сигнификантно се удължава при пациенти с бъбречни увреждания и показва тясна връзка с креатининовия клирънс.

Метформин няма клинично изразени взаимодействия с други медикаменти, тъй като не се метаболизира и не инхибира метаболизма на други вещества.

Съществуват само отделни съобщения за лекарствени взаимодействия при здрави лица, според които нивото на метформин може да бъде понижено от гуарова гума и α -глюкозидазни инхибитори, а циметидин повишава нивото на метформин. Тези наблюдения обаче не бяха потвърдени при пациенти с диабет.

Механизми на действие на метформин

Метформин има няколко не напълно проучени, но допълващи се механизми на действие (табл. 1). Основните му механизми на действие са анорексигенеза, понижаване на въглехидратната абсорбция в тънкото черво, инхибиция на чернодробната глюконеогенеза и повишено усвояване на глюкозата от периферните тъкани.

Понижението на апетита води до редуция на телесното тегло – благоприятен ефект предвид факта, че преобладаващата част от пациентите с диабет имат и затлъстяване.

Понижената абсорбция на въглехидратите редуцира постпрандиалната хипергликемия, която днес се смята за основен фактор

за индукцията на оксидативния стрес, водещ до сърдечно-съдови усложнения. Данните за този ефект на метформин са изведени предимно от проучвания с животни и малко проучвания с хора. Метформин забавя абсорбцията на глюкозата в червата и я насочва по-дистално. Освен това той повишава анаеробния метаболизъм на глюкозата в червото, което води до понижаване на пасажа на глюкозата от лумена към серозата на червото. Инхибицията на чернодробната глюконеогенеза и повишеното периферно усвояване на глюкозата под действие на метформин са основните механизми, чрез които повлиява инсулиновата резистентност. На хепатоцелуларно ниво метформин инхибира цикъла на Кребс и/или окислителното фосфорилиране в митохондриите чрез активацията на АМФ-киназата. Нови данни от експериментални проучвания показваха мощен инхибиторен ефект на метформин върху фосфорилирането на транскрипционния ко-активатор на CREB (cAMP response element-binding protein) на сериновия остатък на 436 позиция. Този ефект е медиран от атипична протеин-киназа С (PKC δ/λ), която отключва дисоциацията на важни транскрипционни комплекси и редуцира експресията на гени-промотори на глюконеогенезата. Инсулин-стимулираният глюкозен транспорт в инсулин-резистентните скелетни мускули при човека също се повишава под действие на метформин. Потвърдена е повишената концентрация и активност на глюкозните преносители GLUT4 и оптимизираното неокислително усвояване на глюкозата от скелетния мускул.

В мастната тъкан метформин стимулира естерификацията на свободните мастни киселини и инхибира липолизата. Повишеното усвояване на глюкозата от периферните тъкани (мускули и мастна тъкан) може да доведе до понижаване на глюкозното ниво с 20–30%. Понижението на нивото на глюко-

- Понижение на апетита
- Понижение на чревната абсорбция на въглехидрати и редуция на постпрандиалната хипергликемия
- Инхибиция на чернодробната глюконеогенеза – инхибиция на цикъла на Кребс и/или окислителното фосфорилиране чрез активация на АМФ-киназата
- Подобрене на инсулин-стимулирания глюкозен транспорт в скелетните мускули – повишена концентрация и активност на глюкозните преносители GLUT4 и повишение на не-окислителното усвояване на глюкозата от скелетните мускули
- Повишена естерификация на свободните мастни киселини и инхибиция на липолизата в мастната тъкан
- Протекция на β -клетките от токсичността на глюкозата и липидите – предпазване на β -клетъчния секреторен капацитет
- Повишена секреция на глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1)

Табл. 1. Механизми на действие на метформин

зата и инхибицията на липолизата имат протективен ефект по отношение на β -клетките съответно от токсичността на глюкозата и липидите. По този механизъм метформин предпазва β -клетъчната секреторна функция на панкреаса. По последни данни повишената секреция на глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1) вероятно е допълнителен механизъм, по който действа метформин.

Множеството различни механизми, по които действа метформин, го определят като медикамент с множество действие.

Ефективност на метформин – клинични проучвания

Ефективността на метформин в монотерапия и в комбинирана терапия е документирана от много големи клинични проучвания.

Монотерапията с метформин понижава нивото на HbA_{1c} с около 1.5%. В комбинирана терапия метформин също понижава сигнификантно нивото на HbA_{1c} и степента на този ефект зависи от терапевтичната комбинация, статуса на пациента и периода на проследяване.

Глюкозо-понижаващият ефект на метформин е изразено дозозависим. В 14-седмично, мултицентрово, двойно-сляпо проучване Garber et al. рандомизират 451 пациенти към метформин в доза 500, 1000, 1500, 2000 или 2500 mg дневно или плацебо. Нивото на HbA_{1c} се понижава с 0.6–2.0% с повишаване на дневната доза (500 до 2000 mg)

и разликите между дозовите групи са сигнификантни ($p < 0.05$).

Дозо-зависимият благоприятен ефект на метформин е потвърден от Fujioka et al. В проучването си те рандомизират 742 пациенти към терапия с метформин с удължено освобождаване 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg веднъж дневно или 1000 mg два пъти дневно спрямо плацебо за 16 седмици. Резултатите показват ясна дозозависима връзка с дневната доза метформин между 500 и 1500 mg. В сравнение с плацебо разликата възлиза на 0.6% (500 mg), 0.7% (1000 mg), 1.0% (1500 mg) и 1.0% (2000 mg). Дневните дози 1500 mg и 2000 mg показват оптимален ефект при повечето пациенти.

В проучването ADOPT (A Diabetes Outcomes Progression Trial) е изследвана ефективността на терапията с розиглитазон (4–8 mg), метформин (850–1700 mg) и глибурид (5–10 mg) като начална терапия при пациенти с новодиагностициран диабет тип 2. Проучването е двойно-сляпо, рандомизирано и включва 4360 пациенти. Продължителността на терапията е средно 4 години. Първичен критерий за оценка на ефективността на терапията е периодът до установяване на неефективност на монотерапията, дефиниран като глюкозно ниво на гладно >180 mg/dl. Неуспехът на монотерапията към 5 година възлиза на 15% за розиглитазон, 21% за метформин и 34% за глибурид. Не са установени обаче разлики в отношението на пациентите, постигнали прицелното ниво на HbA_{1c}

(<7%). При пациентите на терапия с метформин са наблюдавани повече гастро-интестинални странични ефекти, но и по-изразена редукция на телесното тегло (средно 6.9 kg) в сравнение с розиглитазон.

Комбинираната терапия с метформин е била обект на изследване в много проучвания. Резултатите от тези проучвания показват, че метформин може да се комбинира сигурно и ефективно с всички други перорални хипогликемични медикаменти и/или инсулин.

В проучване, включващо 165 пациенти, Herlmann et al. установят, че комбинираната терапия с метформин (500–1500 mg) и глибенкламид (5–10 mg) е сигурна и клинично ефективна и води до сигнификантно понижаване на плазменото ниво на глюкозата на гладно ($p=0.013$).

В друго рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване при 213 пациенти на терапия с метформин (850–1500 mg) и глибурид (5–10 mg) е установено по-изразено понижаване на плазменото глюкозно ниво на гладно (187 ± 4 vs. 261 ± 4 mg/dl, $p<0.001$) и HbA_{1c} ($7.1\pm 0.1\%$ vs. $8.7\pm 0.1\%$, $p<0.001$) в сравнение с монотерапия с глибурид.

Във френско рандомизирано, мултицентрово проучване 372 пациенти са лекувани в продължение на 5 месеца с метформин (3x 850 mg дневно), глимецирид (начална доза 1 mg и титриране до 6 mg) или метформин + глимецирид. Комбинираната терапия е асоциирана със сигнификантно понижаване на нивото на HbA_{1c} ($+0.07\pm 1.20\%$ за метформин, $+0.27\pm 1.10\%$ за глимецирид, $-0.74\pm 0.96\%$ за комбинираната терапия, $p<0.001$), плазменото ниво на глюкозата на гладно ($+14.4\pm 7.2$ mg/dl за метформин, $+12.6\pm 55.8$ mg/dl за комбинираната терапия, $p<0.001$) и постпрандиалното ниво на глюкозата ($+19.8\pm 106.2$ mg/dl за метформин, $+1.8\pm 91.8$ mg/dl за глимецирид, -46.8 ± 70.2 mg/dl за комбинираната терапия, $p<0.001$) в сравнение с монотерапията с всеки от двата медикамента.

Метформин може да бъде комбиниран и с два хипогликемични ме-

дикамента като част от тройната антидиабетна терапия. Kendall et al. проследяват 733 пациенти на терапия с метформин (≥ 1500 mg дневно) + максимална доза сулфонилурейя, към която добавят ексенатид (2x 5–10 μ g дневно) или плацебо. Наблюдаваните промени в нивото на HbA_{1c} са $-0.77\pm 0.08\%$ (за групата на ексенатид 10 μ g $p<0.0001$ vs. плацебо), $-0.55\pm 0.07\%$ (за групата на ексенатид 5 μ g $p<0.0001$ vs. плацебо) и $+0.23\pm 0.07\%$ (плацебо).

Heine et al. рандомизират 551 пациенти на терапия с максимална доза метформин и сулфонилурейя към инсулин glargine (титриран до доза, поддържаща глюкозно ниво на гладно <100 mg/dl) или ексенатид 2x 10 μ g дневно. И ексенатид, и инсулин glargine редуцират нивото на HbA_{1c} с 1.11%. Интересно е наблюдението, че ексенатид повлиява основно постпрандиалното ниво на глюкозата, а инсулин glargine оказва ефект предимно върху глюкозното ниво на гладно.

Метформин може да се комбинира и с инсулин. Приложението на метформин при пациенти с инсулин има за цел да отсрочи развитието на инсулинова резистентност, да редуцира нуждата от инсулин и да понижи телесното тегло.

Финландско проучване рандомизира 96 пациенти на инсулин с междинно действие и приложение преди сън + глибурид и плацебо, метформин и плацебо, метформин и глибурид или втора инжекция инсулин сутрин. Най-голямо понижаване на нивото на HbA_{1c} е постигнато в групата на вечерно приложение на инсулин и метформин (от $9.7\pm 0.4\%$ до $7.2\pm 0.2\%$; $p<0.001$ в сравнение с изходната стойност и $p<0.05$ в сравнение с другите групи). В тази група е наблюдавана и най-ниската честота на хипогликемия ($p<0.05$ в сравнение с другите групи) и не е наблюдавано покачване на телесното тегло ($p<0.001$ в сравнение с другите групи). Друго проучване рандомизира 110 пациенти на терапия с инсулин glargine (приложение вечер) + метформин или вечерно приложение на инсулин NPH + метформин за 36 седмици. Нивото на HbA_{1c} се

е понижало до $7.14\pm 0.12\%$ в групата на инсулин glargine и до $7.16\pm 0.14\%$ в групата на NPH. Комбинацията инсулин glargine + метформин редуцира симптоматичната хипогликемия и вечерната хипергликемия. Метформин може да бъде използван в комбинация с всички типове инсулин.

Сигурност на метформин

Метформин е един от най-сигурните перорални хипогликемични медикаменти. Той понижава инсулиновата резистентност, но не стимулира инсулиновата секреция от β -клетките и не повишава риска от хипогликемия.

Леки странични ефекти на метформин са гагенето и диарията. Те обикновено са леки и отминават след първите дни на терапията. Въпреки това те могат да бъдат дозо-ограничаващи и да станат причина за отказ от терапията. Тези странични ефекти могат да бъдат редуцирани чрез прием на формула на метформин с удължено освобождаване, която има много по-добра поносимост.

Сериозен страничен ефект е лактатната ацидоза. Това състояние все още е свързано с висока смъртност – до 50%. Днес обаче то е изключително рядко – честотата му е 0.01–0.15 за 1000 пациенто-години. Важно е да се отбележи, че лактатната ацидоза може да се развие с по-висока вероятност при пациенти с изразени противопоказания за терапия с метформин.

Противопоказанията за терапия с метформин са свързани с предразполагащи фактори за развитие на тъканна хипоксия (застойна сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест, тежки инфекции или гангрена), на чернодробно заболяване, а така също и на функционално понижаване на бъбречната функция (хронична бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, напреднала възраст). Метформин се отделя през бъбреците, а повишената серумна концентрация на

лактоза може да се дължи на тежка тъканна хипоксия или на понижен чернодробен клирънс поради чернодробно заболяване. Възрастта сама по себе си е често дискутирана контраиндикация за терапия с метформин, но повечето от случаите на лактатна ацидоза са описани при възрастни пациенти и някои автори препоръчват избягване на терапия с метформин при пациенти над 80-годишна възраст.

Дори при пациенти с контраиндикации лактатната ацидоза, свързана с метформин, е много рядка и настъпва при наличие на други клинични състояния. Смъртността е в зависимост от степента на хипоксия, а не от серумното ниво на метформин. Няколко проучвания показваха, че голяма част от пациентите на терапия с метформин имат формални противопоказания за тази терапия, но не развиват лактатна ацидоза; тези проучвания обаче са критикувани поради ретроспективния и обсервационния им дизайн и вариабилната интерпретация на противопоказанията. Лактатната ацидоза остава потенциално летално състояние и клиницистът трябва да прецени внимателно показанията за терапия с метформин преди изписването му, за да избегне сериозни усложнения. При спазване на противопоказанията метформин може да бъде прилаган сигурно с минимален риск за развитие на лактатна ацидоза.

Допълнителни благоприятни ефекти на метформин

Метформин оказва благоприятен ефект и върху липидния профил, възпалителните процеси и сърдечно-съдовата болест.

Проучването UKPDS показва, че метформин е единственият перорален медикамент, който понижава честотата на свързаните с диабета инциденти с 32% ($p=0.002$), на свързаната с диабета смъртност с 42% ($p=0.017$) и на общата смъртност с 36% ($p=0.011$). Тези ефекти се задържат и по време на 20-годиш-

ното проследяване – понижение на свързаните с диабета инциденти с 21% ($p=0.01$), на миокардните инфаркти с 33% ($p=0.005$) и на общата смъртност с 27% ($p=0.002$). Новорандомизирано холандско проучване изследва ефекта от добавката на метформин спрямо плацебо върху сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с диабет тип 2 на терапия с инсулин. Терапията с метформин води до подобрение на макросъдовата болест с около 40% за среден период на проследяване 4.3 години. Метформин понижава риска за миокарден инфаркт ($p=0.02$), свързаната с диабет смъртност ($p=0.03$) и общата смъртност ($p=0.01$).

Метформин има благоприятен ефект и върху артериалното налягане, липидния профил и коагулацията.

Ефектът на метформин върху артериалното налягане е умерен. Систематичен обзор показва понижение на систолното артериално налягане само с 1.09 mmHg ($p=0.30$) и на диастолното артериално налягане с 0.97 mmHg ($p=0.11$).

По отношение на серумните липиди Nagi и Yudkin съобщават за благоприятен ефект на метформин върху серумното ниво на триглицеридите ($p=0.034$), общия холестерол ($p=0.002$) и LDL-холестерола ($p=0.002$), но не и върху HDL-холестерола. Рандомизирано проучване показва, че добавката на метформин към терапия с инсулин води до сигнификантно понижение на нивото на общия холестерол ($p=0.032$) и на LDL-холестерола ($p=0.028$) без ефект върху триглицеридите и HDL-холестерола.

Наличните данни показват благоприятен, макар и умерен ефект на метформин върху нивото на LDL-холестерола (средно понижение с 10 mg/dl), независим от гликемичния контрол. По-слабо е проучен ефектът му върху останалите липидни параметри. По данни на Wulffélé et al. метформин понижава не само нивото на LDL-холестерола ($p<0.00001$), но и нивото на триглицеридите ($p=0.003$) и на общия холестерол ($p<0.0001$).

Метформин подобрява и фибринолизата чрез понижение на нивото на инхибитора на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1) ($p=0.001$).

Механизмите, по които метформин оказва сърдечните и съдовите си протективни ефекти, са множествени и все още не напълно проучени. Най-благоприятните ефекти на метформин се дължат на подобрението на инсулиновата резистентност. Има данни, че метформин понижава оксидативния стрес, понижава продукцията на крайни продукти на гликирането, подобрява микроциркулацията и редуцира възпалителните процеси.

Заключение

Метформин се използва отдавна в терапията на захарния диабет тип 2 и днес е най-широко предписваният перорален хипогликемичен медикамент. Основните му механизми на действие са потискане на апетита, понижение на интестиналната въглехидратна абсорбция, инхибиция на чернодробната глюконеогенеза и повишение на усвояването на глюкоза от периферните тъкани. Метформин има установена позиция като медикамент на първи избор в терапията на диабет тип 2 и се препоръчва приложението му да започне веднага след диагностициране на диабет заедно с назначаване на здравословен хранителен режим и програма от физически упражнения. Метформин може да се комбинира успешно с всички групи перорални хипогликемични медикаменти и инсулин. Терапията с метформин подобрява значително сърдечно-съдовата прогноза. Благоприятният ефект се задържа няколко години след преустановяване на терапията с метформин. Ефективността на метформин се съчетава с отлична сигурност; внимание изискват само противопоказанията за приложението му.

Реферирано по:

Clinical Medicine: Therapeutics 2009

Реферирал: *д-р Мая Живкова*