

ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТФОРМИН В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Доц. г-р Даниела Попова

МБАЛ „Царица Йоанна“, София,

Клиника по терапия, метаболитни заболявания и диететика

Повече от 40 години в клиничната практика метформин показва, че е ефективен агент в хипогликемизиращата терапия и ефективната профилактика на късните усложнения и преждевременната сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

UKPDS

Монотерапия с метформин сигнификантно намалява риска от всички късни усложнения на диабета, смъртността, свързана с диабета, както и общата смъртност и миокардния инфаркт. Благоприятните ефекти на метформин са по-изразени в сравнение с тези на хлорпропамид, глибенкламид и инсулин по отношение на всички късни усложнения, обща смъртност и инсулт (1).

Интензивното лечение с metformin осигурява еднаква степен на качество на живот, както и конвенционалната терапия (2).

Освен ефективно антихиперглицемично средство за лечение на диабет тип 2, metformin е единственият фармакологичен агент, който доказано намалява честотата на поява на диабет при лица с НГТ, т.е. профилактира появата на диабет!

DIABETES PREVENTION PROGRAMME

3234 лица с НГТ (2 гр. на лечение) 1 гр. плацебо за среден период от 2.8 г. честотата на поява на диабет тип 2 намалява с:

- o 31% при лечение с метформин, стандартен режим (честота 7.8% спрямо плацебо 11%)
- o 58% при интензифицирана промяна в начина на живот - редукция на теглото с минимум 7% (честота 4.8%) (3).

За лицата с BMI >35 kg/m² честотата на диабет тип 2 намалява с

- o 53% при лечение с метформин
- o 51% при интензифициран режим.

METFORMIN – МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ

- o редукция на чернодробната глюкозна продукция чрез потискане на глюконеогенезата и на гликогенолизата;(4, 5)
 - o повишава стимулираното от инсулин усвояване на глюкозата от скелетната мускулатура (подобряване на периферното инсулиново действие);(4, 5)
 - o потиска глюкозната абсорбция в червата (4, 5).
- Комбинацията от последните два механизма намалява постпрандиалната глюкозна продукция и има анорексигенно действие.

БЛАГОПРИЯТНИ ЕФЕКТИ НА METFORMIN ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯ

- o намалява нивата на общия холестерол;

- o намалява нивото на триглицеридите (ТГ);
- o намалява нивото на холестерола с много ниска плътност (VLDL);
- o намалява нивото на холестерола с ниска плътност (LDL);
- o увеличава нивото на холестерола с висока плътност (HDL);
- o намалява нивата на свободните мастни киселини (СМК) (4, 5).

ДИРЕКТНИ И ИНДИРЕКТНИ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА METFORMIN

- o подобряване на диастолната функция;
- o намаляване на оксидативния стрес;
- o подобряване на съдовата релаксация;
- o намаляване на нивата на PAI1;
- o повишаване на активността на тъканния активатор на плазминогена;
- o намаляване на нивата на фактора на von Willebrand;
- o намаляване на тромбоцитната агрегация и адхезия;
- o антипролиферативен ефект (подтиска пролиферацията на гладкомускулните и ендотелните клетки) (4, 5).

METFORMIN - МНОЖЕСТВЕНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ПОНИЖЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК

Погобръва:

- o чувствителността към инсулин;
- o фибринолизата;
- o кръвотока в капиллярите;
- o реологията на кръвта;
- o постисхемичния кръвоток.

Намалява:

- o хипертриглицеридемията;
- o образуването на AGE;
- o фибрин;
- o неоваскуларизацията;
- o оксидативния стрес (6, 7, 8, 9).

ПРОУЧВАНЕТО PRESTO

Включва 2772 пациенти с диабет тип 2 (изследва ефектите на метформин спрямо сулфонилурейни препарати/инсулин). Отчита:

- o 28% намаление на риска от рестеноза;
- o намалена сърдечно-съдова смъртност и МИ (10).

КРАТКА ПРОДУКТОВА ХАРАКТЕРИСТИКА НА GLUCOPHAGE®

Наблюдаваната редукция на болестността и смъртността с **Glucophage®** в UKPDS говеде до разширение на индикациите за приложение на този медикамент. **Glucophage®** е единственото перорално антидиабетно средство, което има официално одобрена индикация за намаление на риска от усложнения на диабета (11).

ПРИЧИНИ ЗА НЕДОСТАТЪЧНО ЕФЕКТИВЕН КОНТРОЛ

- o тежест на диабета;
- o съпътстващи усложнения;
- o свързани с терапията:
 - субоптимално дозиране

- странични ефекти
- полифармация и комплайнс.

ВЪПРОСИ ОКОЛО METFORMIN

1. Има ли връзка доза-отговор?
2. Има ли оптимална доза, която да намали сърдечно-съдовите усложнения и смъртността?
3. Влошава ли се качеството на живот от високите дози?
4. Компрометира ли се сигурността при високите дози?

ПРОУЧВАНЕТО GARBER

Оптималната доза за метформин е 2000 mg/ген (12).

ПРЕГЛЕД НА ДОКАЗАТЕЛСТВЕНИЯ МАТЕРИАЛ ОТ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Ефективност:

- o Metformin е ефективен в дозовия интервал от 500 до 3000 mg (12).
- o Оптимални гликемични ползи при 2000 mg (12).
- o Ефективен както при пациенти с наднормено тегло, така и при пациенти с нормално тегло (14).

Сигурност:

- o Много ниска честота на лактатна ацидоза (0.03 случая/1000 пациентогодини) (13).
- o Възниква главно при пациенти с контраиндикации за терапията (13).
- o Терапевтичната доза на Metformin (0.5-3.0 g/ген) не е предразполагащ фактор, но трябва да бъде намалена при възрастни поради възрастово обусловен намален клирънс на metformin (13).

ОПТИМИЗИРАНЕ НА ДОЗОВАТА СТРАТЕГИЯ И ПРОГНОЗАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 2

Glucophage, 1000 mg – научна обосновка

Да бъдат реализирани клиничните резултати от UKPDS, постигнати с Glucophage при дневна доза >2000 mg/ген, чрез подобряване на комплайнса.

METFORMIN: ОСНОВНА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ

- o доказано намалява болестността и смъртността при пациенти с диабет тип 2;(1)
- o препоръчва се за начална терапия при диабет тип 2, винаги когато е възможно;(15, 16, 17)
- o хипогликемичната ефективност на metformin е дозозависима, с оптимална дневна доза 2000 mg/дневно;(12)
- o metformin е с добра поносимост при терапевтични дози;
- o стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции обичайно са преходни, могат да бъдат намалени чрез възходяща титрация на дозата;
- o около 5% от пациентите не толерират metformin (12).

41 ГОДИШЕН КОНГРЕС НА EASD, АТИНА, ГЪРЦИЯ, 11 СЕПТЕМВРИ 2005

Общи препоръки за терапия на диабет тип 2

Първите общи препоръки за лечение на пациенти с диабет тип 2, в които се препоръчва приложението на metformin (Glucophage) за начална перорална терапия.

Внимание: стандартната терапия трябва да започне с metformin, освен в случаите, при които има риск от настъпване на бъбречна недостатъчност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Наличността на новата таблетка Glucophage 1000 позволява оптимизиране на терапията, използвайки оптималната дневна доза, осигурявайки по-добър комплайнс при пациенти с диабет тип 2.

КНИГОПИС

1. UKPDS 34, Lancet 1998; 352: 854-65
2. UKPDS 37. Diabetes Care 1999; 22: 1125-36
3. The potential of metformin for diabetes prevention, Diabetes Metab 2003; 29: 6S104-111
4. Sowers J., Ann. Intern. Med. 2002, 137:25-33
5. Hundal R., Drugs 2003;63(18):1879-1894
6. Mamputu JC et al. Diabetes Metab 2003;29:6S71-6
7. Wiensperger N & Bouskela E. Diabetes Metab 2003;29:6S77-87
8. Leverve XM et al. Diabetes Metab 2003;29:6S88-94
9. Beisswenger & Ruggiero-Lopez. Diabetes Metab 2003;29:6S95-103
10. Kao J et al Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention Am J Cardiol 2004; 93:1347-50
11. Glucophage® prescribing information, Merck data on file.
12. Garber et al, Am J Med 1997; 103: 491-7
13. Howlett. Drug Safety 1999; 20: 489-503
14. Lalau. Diab Obesity Metab 2000; 2: 1-7
15. ADA, Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1): S1-S114
16. IDF, Diabetic Medicine 1999; 16: 716-30
17. Royal College of General Practitioners Effective Clinical Practice Programme/National Institute for Clinical Excellence, March 2002