



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLVIII

2019

Брой 3

РЕФЕРАТИ

МЕТФОРМИН ПРЕЗ 2019 Г.

Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019; 321(19):1926-1927.

Метформин е първо средство на избор при лечение на захарен диабет тип 2. Това е и най-изписваният антидиабетен медикамент по света, като монотерапия или като компонент от разнообразни терапевтични схеми. Още през 1950 г., след като е извлечен от растителен субстрат, този бигванид е широко употребяван, заедно с още два представителя на класа, но поради зачестилите случаи на лактатна ацидоза всички бигваниди са изтеглени от пазара. През 1995 г. метформин отново стъпва на фармацевтичния пазар поради доказателства, че той е безопасен, а и много ефективен глюкозопонижаващ медикамент. Метформин безспорно е едно от най-силните оръжия срещу диабета, но само в опитни ръце той може да разгърне ползите си напълно безопасно – неговата доза, начин на приложение и противопоказания за изписване трябва да се вземат под внимание от всеки лекар.

Механизъм на действие

Метформин действа върху хепатоцитите, като потиска глюконеогенезата. Той блокира редуционните системи на нивото на митохондриите. Механизмът му на действие, след толкова години употреба, все още не е напълно уточнен. Например той спада и към групата на инсулиновите очувствители, а се смята и че част от ефектите му се осъществяват на нивото на тънкочревния лумен.

Клинична употреба

Метформин е показан за лечение на захарен диабет тип 2. Той подобрява гликемичния контрол, без да предизвиква покачване на теглото. При употребата му на практика липсва риск от хипогликемия. Той намалява абсолютния риск от миокарден инфаркт със 7% при пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 и наднормено тегло. В проучването са сравнени 342 пациенти с диабет на метформин срещу 411 на диета. Така се доказва сър-

дечно-съдовата полза при използването на метформин. Проучването датира от 1977 г. (1977-1991 г.). От съвременна гледна точка такова проучване би се определило като слабо, с твърде малък брой участници. Нещо повече, в проучването е имало и трето рамо – пациенти, лекувани със СУП, към който е добавен метформин – в това рамо се отчита повишена смъртност. Вероятно това е чиста случайност, като се има предвид дългогодишният опит с лекарството и липсата на алармиращи съобщения в тази насока. Въпреки това ползата от медикамента би следвало да бъде доказана в по-големи клинични проучвания.

Прилагането на метформин при пациенти с предиабет намалява риска от преход към изявен захарен диабет (намаляване на абсолютния риск със 7,2%). С него се постига умерено понижаване на телесното тегло. **Има налични доказателства и за приложението на метформин при синдром на поликистозните яйчници и при гестационен захарен диабет.** Липсват доказателства относно намаляване на риска от рак и забавяне на стареенето – ефекти, описвани като плейотропни в близкото минало*.

Безопасност

След близо 60 години клиничен опит с медикамента метформин се смята за напълно безопасен. Едно важно изключение е рискът от лактацидоза. Метформин повишава нивата на лактата в кръвта. Нивото на лактата може да се отчете като повишено и при липса на клинично изявена лактацидоза, а при употреба на много високи дози метформин, особено на фона на хипоксемично състояние, той може да причини лактацидоза. При всички пациенти с повишен риск от лактацидоза – нарушена чернодробна функция, сърдечна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност, той не бива да се прилага. Това най-вече се отнася за случаите на умерено и тежко нарушена органна функция (декомпенсация). Леките форми (стадии, класове) на чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност вече не се смятат за противопоказания за употребата му.

В табл. 1 е представена най-важната клинична информация за метформин.

*Навсякъде в рефератите подчертаванията в *Italic* са на референта

Таблица 1. Клинична употреба на метформин – начална доза, чести пречки, противопоказания

Метформин – първо средство на избор за лечение на захарен диабет тип 2	
Начало на лечението	
Започнете с 500 mg веднъж дневно по време на хранене	Алтернативно използвайте таблетни форми с удължено освобождаване за намаляване на страничните ефекти от ГИТ
Повишавайте дозата плавно до достигане на 2000 mg дневно, ако се толерира	За намаляване на гастроинтестиналните смущения прилагайте таблетна форма с удължено освобождаване; при оплаквания от ГИТ, по-добре намалете дозата, но не спирайте медикамента
Чести пречки при употреба на метформин	
Симптоми от ГИТ	Намалете дозата до отминаване на симптомите; помислете за преминаване към таблетни форми с удължено освобождаване
Нарушена бъбречна функция	Използвайте при eGFR \geq 45 mL/min; Да не се започва при eGFR 30-45 mL/min; ако метформин вече е започнат, дозата да се редуцира до половината от максималната; не използвайте при eGFR < 30 mL/min
Сърдечна недостатъчност	Допустимо е прилагането на метформин при стабилна, хронична сърдечна недостатъчност. Не използвайте метформин при декомпенсирана сърдечна недостатъчност и обективни данни за органна хиперфузия (например чернодробна, бъбречна, мозъчна хиперфузия)
Чернодробна недостатъчност	Допустима е употребата на метформин при леко нарушена чернодробна функция (включително при леко повишени АСАТ и АЛАТ, но при условие че чернодробната функция е интактна, <i>например при неалкохолна стеатозна болест</i>). Не прилагайте метформин при умерено и тежко нарушена чернодробна функция и при остра чернодробна недостатъчност

В табл. 2 са изброени алтернативни медикаменти в случай на налични противопоказания за приложение на метформин.

Таблица 2. Алтернативни антидиабетни лекарства (по препоръките на АДА за фармакологично лечение на захарен диабет тип 2)

Лекарствен клас	Ползи и силни страни	Рискове и слаби страни
Инхибитори на натриево-глюкозния симпортер-2 (SGLT-2 инхибитори)	Сърдечно-съдова полза; отслабване на тегло	Висока цена; чести генитоуринарни инфекции; риск от ампутации (<i>предимно на пръстите</i>); риск от фрактури; риск от еугликемична диабетна кетоацидоза
Рецепторни агонисти на глюкагон-подобния пептид 1 (GLP-1)	Сърдечно-съдова полза; отслабване на тегло	Висока цена; инжекционни препарати; странични ефекти от ГИТ; риск от панкреатит; <i>риск от медуларен карцином</i>
Инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4)	Добра поносимост; почти без странични ефекти	Висока честота; по-умерен глюкозопонижаващ ефект; няма доказана сърдечно-съдова полза; риск от панкреатит; риск от панкреатит; риск от сърдечна недостатъчност с някои представители от класа
Сулфанилуреинни препарати (СУП)	Ниска цена (<i>съответно клас, силно препоръчан от СЗО</i>)	Надаване на тегло; риск от хипогликемия (<i>заедно с инсулиновите препарати, СУП са с най-висок риск от хипогликемия</i>); няма доказана сърдечно-съдова полза
Тиазолидиниони	Ниска цена; възможна е полза след преживян инсулт	Надаване на тегло; оток; сърдечна недостатъчност; фрактури; риск от рак на пикочния мехур

Противопоказания и съображения

Неотдавна Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) промени раздела, описващ противопоказанията за приложение на метформин. Терапията с метформин не може да се започва при eGFR < 45 ml/min. Тя може обаче да бъде продължена при eGFR между 45 и 30 ml/min, ако медикаментът се приема от пациента вече в намалена доза. Метформин е противопоказан за употреба при eGFR < 30 ml/min. Метформин не е нефротоксичен медикамент. При остра бъбречна недостатъчност той предизвиква лактатна ацидоза, поради това че се екскретира през бъбрека и в случаите на нарушена бъбречна функция достига ексцесивни нива в кръвта.

Дълги години се смяташе, че метформин не бива да се предписва във всички случаи на сърдечна недостатъчност, неза-

висимо кой клас по NYHA е тя. Към момента концепцията е променена. При лека и умерена по степен сърдечна недостатъчност (*вероятно това са клас I и II NYHA*) метформин, изглежда, е безопасен. При запазена перфузия на органите – липса на обективни данни за чернодробна, бъбречна, периферносъдова, мозъчна хипоперфузия, метформин може би е безопасен. Острата сърдечна недостатъчност и тежката, декомпенсирана сърдечна недостатъчност в момента са единствените абсолютни противопоказания за приложение на метформин, що се отнася до противопоказанието „сърдечна недостатъчност“. Според FDA метформин не бива да се изписва при пациенти с остра сърдечна недостатъчност, „по-точно при сърдечна недостатъчност, съчетана с хипоксемия и органна хипоперфузия“. FDA отбелязва и високия риск при прилагане на метформин при остра чернодробна недостатъчност, при която се създават условия за лактацидоза.

Поради възможността от увреждане на бъбречната функция при приложение на контрастни вещества етикетът на FDA гласи: метформин да бъде спиран при всички пациенти, на които предстои контрастно изследване, ако тяхната eGFR е < 30 ml/min; ако имат анамнеза за сърдечна недостатъчност (*която обичайно се съчетава с намалена бъбречна функция, особено при декомпенсирана сърдечна недостатъчност*); анамнеза за чернодробна недостатъчност; анамнеза за алкохолизъм.

Други пречки при употреба на метформин

Метформин е причина за неприятни стомашно-чревни оплаквания при 25% от всички пациенти, по-точно – диария и гадене. Има доказателства, макар и оскъдни, че ако се започне с най-ниската начална доза от 500 mg дневно и се титрира постепенно, или пък се избере таблетна форма с удължено освобождаване, тези странични ефекти се свеждат до минимум. Дозата трябва да се титрира през няколко седмици до достигане на максимална дневна доза 2000 mg, разделена в два приема. Не се препоръчва прилагането на доза, по-голяма от 2550 mg дневно, тъй като повечето клинични проучвания достигат до тази максимална дневна доза. При поява на смущения от ГИТ е важно лекарят да комуникира с пациента, да намери най-ниската поносима доза, да направи всичко възможно, за да се продължи медикаментът, макар и

в по-ниска доза. Някои пациенти намират и други пречки в употребата на метформин – цената, големината на таблетката, мизерията на таблетката.

Алтернативни медикаменти

От известно време на фармацевтичния пазар има по-нови лекарствени класове. Те за разлика от метформин имат доказана сърдечно-съдова полза в големи, рандомизирани клинични проучвания – еталон за високо качество и голяма значимост на доказателствата. Данните за сърдечно-съдовите ползи от метформин, както стана ясно по-горе, се базират на твърде малка бройка пациенти.

Редакционен коментар

Независимо че сърдечно-съдовата полза от метформин е доказана в проучване отпреди 30 години, с твърде скромна бройка включени пациенти, той остава на първа линия във всички препоръки на ADA, AACE, EASD и много други водещи организации по изучаване на диабета. Първо, той е официално одобрен за превенция на диабета; второ – с него се постига редукция на тегло, около 3-4 кг, сравнима с постиганата с някои класове медикаменти, одобрени от FDA за редукция на тегло (например GLP-1 RA); за тези медикаменти редукцията на тегло е основна индикация, докато за метформин – страничен полезен ефект. По-новите GLP-1 RA обещава да бъдат по-успешни в редукцията на тегло, а сърдечно-съдовите им ползи са добре документирани. SGLT-2 инхибиторите също имат доказани сърдечно-съдови ползи. Редукцията на тегло с тази група медикаменти може би не е физиологична, но ако бъдат включени, преди гликемията да стане „токсична“, или дори в предиабетната фаза, може би ще упражнят своите ползи, без да предизвикват глюкозурия, урогенитални инфекции и еугликемична кетоацидоза. Те би следвало да се предписват при всички пациенти със сърдечна недостатъчност (клас I и II по NYHA за България), при всички с хронично бъбречно заболяване поради доказаните си нефропротективен ефект, и може би, повече при мъже, отколкото при жени, тъй като мъжете първично са с по-нисък риск от остеопороза. GLP-1 RA са най-подходящи при пациентите с диабет и едно-, дву- и трикленова

коронарна болест. Независимо че проучването Look Ahead не доказва полза от повлияването на всички модифицируеми рискови фактори – контрол на артериалната хипертония, на дислипидемията, редукция на теглото със 7% от изходното, здравословно хранене и спорт, след което честотата на сърдечно-съдовите събития не се изменя, все пак новите класове медикаменти обещаваат сърдечно-съдови ползи, т.е. поне трябва да се опита, без да се дават нереални надежди на пациентите. Истината е, че сърдечно-съдовите събития не могат да се обяснят или отдадат само на диабета и твърде много пациенти в клиниките по кардиология имат само предиабет, но са с клинична коронарна болест. Бъдещето ще покаже дали тези пациенти ще имат полза от по-ранното включване на новите антидиабетни лекарства, дори още при предиабетните състояния. И накрая, не бива да се забравя, че всички съвременни проучвания на антидиабетни лекарства са проведени при пациенти с диабет и сърдечно-съдови заболявания, които приемат най-добрата съвременна терапия, повлияваща сърдечно-съдовия риск – статин, анти тромботичен медикамент, антихипертензивна терапия, в много случаи – и метформин. Не е ясно къде свършва ползата от тези лекарствени средства и къде започва ползата от SGLT-2 инхибиторите и GLP-1 агонистите. Освен това опитът с новите класове медикаменти е все още малък, сравнен с този с метформин. По тази причина международните препоръки за лечение на диабета все още поставят метформин на първо място. Негова най-логична алтернатива са SGLT-2 инхибиторите и GLP-1 агонистите. Инжекционният път на приложение на последните не бива да бъде пречка. Пречката обичайно се преодолява, когато пациентът получи пълна информация за ползите от този лекарствен клас. И накрая, когато цената е пречка, много добра алтернатива е Gliclazide MR. Този медикамент не е наличен в САЩ и повечето проучвания със СУП са с други представители на класа, съответно се създава по-неблагоприятен профил на безопасност. Gliclazide е доказано безопасен и при напреднала бъбречна недостатъчност, като в тези случаи трябва да се предпочете форма без продължително освобождаване. Той има и известни сърдечно-съдови ползи.

М. Боянова