

2. tüüpi diabeedi ravimid I: metformiin

Vallo Volke – Lõuna-Eesti Haigla, TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ arstiteaduskonna füsioloogia instituut

Võtmesõnad: 2. tüüpi diabeet, biguaanidid

Käesolev artikkel on esimene artiklisarjast, mille eesmärgiks on käsitleda lihtsas ja praktilises võtmes 2. tüüpi diabeedi ravimeid. Enam tähelepanu saavad ravimid, mis on igapäevaselt kasutusel: see tähendab, et ravim on Eestis juba saadaval või saab kättesaadavaks lähiajal ning on kas hinnalt või tänu mõistlikule soodustusele enamikule patsientidest kättesaadav (vt tabel 1). Sarja fookusest jääb välja insuliinravi. Kuigi artiklid on pühendatud diabeediravimitele, tuleb ikka ja jälle rõhutada eluviisi muutmise olulisust diabeedi ravis. Ilma söömisharjumusi ja kehalise aktiivsuse taset muutmata ammendavad ka ravimid oma võime haigust ohjeldada suhteliselt kiiresti. Seetõttu tuleb igale diabeediga patsiendile korduvalt selgitada, et temal enesel on väga oluline osa haiguse ravis.

METFORMIIN

Metformiin on ainus biguaanidide ravimirühma esindaja, mida arenenud maades kasutatakse. Metformiin on preparaat, mille osa ja olulisus diabeedi ravis on järjest kasvanud. Tegemist on diabeedi esmavaliku ravimiga, mis jääb patsiendi raviskeemi kogu edasiseks raviks. (Vt ka tabel 2.)

TOIMEMECHANISM

Metformiini täpsed molekulaarsed toimepunktid on tänini pisut ebaselged. Metformiin vähendab glükoosi produktsiooni maksas ja parandab kudede võimet glükoosi omastada peamiselt adenosiinmonofosfaadi poolt aktiveeritava proteiinkinaasi aktiveerimise teel (1). Suure tõenäosusega on ravimil ka muid toimepunkte.

KLIINILINE TOIME JA TÕHUSUS

Kliiniliselt viib ravim nii paastuglükoosi kui ka söögijärgse glükoositaseme vähenemiseni.

Lihtsaim ja täpsem viis ravimi tõhusust kirjeldada on vaadelda selle võimet lan-

Tabel 1. Diabeediravimite põhirühmad

Grupp	Ravimid	Kehtiv soodustus 2. tüüpi diabeedi (E11) korral
Biguaanidid	metformiin	75%
Sulfonüüluuread	glibenklamiid, gliklasiid, glipisiid, glimepiriid	75%
Glitasoonid	pioglitason rosiglitason	75% kolmikravi korral (vt Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend)
Dipeptidüülpeptidaasi (DPP-4) inhibiitorid (gliptiinid)	sitagliptiin vildagliptiin (ravim on registreeritud, kuid pole praegu Eestis saadaval)	75% kolmikravi korral (vt Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend)
Glükagoonilaadse peptiidi-1 (GLP-1) agonistid	eksenatiid (ravim on registreeritud)	soodustust veel ei ole
Insuliinid	mitmed modifitseeritud ja modifitseerimata molekulid	100%

getada glükohemoglobiini (HbA1c) taset platseebokontrollitud uuringuis võrreldes platseeboga. Siin peab arvestama, et mida kõrgem on keskmine HbA1c tase uuringu alguses, seda suurema languse põhjustavad ka ravimid. Kuna varasemates kliinilistes uuringutes olid HbA1c tasemed kõrgemad kui praegustes, ei pruugi nendes uuringutes leitud HbA1c langused olla otseselt ülekantavad tänasesse ravipraktikasse. Metformiini võime HbA1c taset langetada jääb vahemikku 1–2% (2). Oluline on mõista, et metformiini toime avaldub aeglaselt: maksimaalse raviefekti teke võtab aega kuni 3 kuud. Metformiin alandab glükoositaset võrdselt nii ülekaalulistel kui ka normaalse kaaluga patsientidel (3).

RAVI ALUSTAMINE JA KASUTATAVAD ANNUSED

Metformiini kliiniliselt efektiivsed annused jäävad tavaliselt vahemikku 1,5–2,55 g päevas. Kasutamise suurimaks probleemiks on suhteliselt sage mao-sooletrakti kõrvaltoimete esinemine. Selle vältimiseks tuleks ravimit võtta kas pärast sööki või koos söögi-ga. Ravi võiks alustada annust tasapisi suurendades, näiteks

- 1. nädalal 500 mg x 1;
- 2. nädalal 500 mg x 2;
- 3. nädalal 500 mg x 3.

Seedetrakti kõrvaltoimed sõltuvad annusest: kui patsient ei talu näiteks 2 g päevaannust, tuleb püüda kasutada pisut väiksemat, näiteks 1,5 g annust.

Metformiini farmakokineetika eeldab, et ravimit tuleb manustada 2–3 korda päevas.

VASTUNÄIDUSTUSED

Metformiini ohtlikem kõrvaltoime on laktatsidoosi teke. Vastunäidustused lähtuvadki peamiselt sellest ohust: metformiini ei peaks kasutama juhul, kui on häiritud metformiini eritumine, kui on suurenenud laktaadi teke kudedes või kui on häiritud laktaadi metabolism maksas.

Seega ei tohi metformiini kasutada neerupuudulikkuse korral, koos veenisestest

kontrastainetega, maksakahjustuse korral (ALAT > 2,5 x normist kõrgem), kroonilise alkoholismi korral ja kudedes isheemiaga kulgevate haiguste korral (raske südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, ägedad haiglaravi vajavad haigused jms). Vastunäidustustest kinnipidamise korral on võimalus laktatsidoosi tekkeks kaduvväike. Hiljutises uuringus, mis haaras 50 000 metformiini või sulfonüüluureat kasutavat patsienti, leiti, et laktatsidoosi teke oli metformiini või sulfonüüluureat kasutavatel patsientidel võrdse sagedusega ja seotud laktatsidoosi tuntud riskitegurite esinemisega (4). Sarnasele järeldusele jõudis ka Cochrane'i süstemaatiline ülevaade: 206 uuringus, kus metformiini kasutati 47 846 patsiendiaasta jooksul, ei leitud ühtegi laktatsidoosijuhtu (5). Viimasel ajal on üha julgemalt soovitatud metformiini kasutamist ka neerupuudulikkuse korral. Metformiini on peetud ohutuks isegi kuni glomerulaarfiltratsiooni taseme 30 ml/min korral (6). Metformiini kasutamisel neerupuudulikkusega haigetel peab maksimaalne päevaannus olema vähemalt poole väiksem lubatust.

KÕRVALTOIMED

Metformiini kasutamise peamiseks probleemiks on seedetrakti kõrvaltoimed: iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupuhitus, harvem metallimaitse suus. Kuigi igapäevapraktikas näib, et metformiini talumatust tuleb ette ca 1/5-l patsientidest, on kliinilistes ravimiuuringutes kõrvaltoimete tõttu katkestajate hulk olnud märkimisväärselt väiksem, näiteks oli kõrvaltoimete tõttu katkestajaid ADOPT uuringus metformiiniga ravitute hulgas vaid 12% (7).

Metformiin halvendab B₁₂-vitamiini absorptsiooni ja võib pikaajalisel kasutamisel põhjustada B₁₂-vitamiini defitsiiti.

TOIME KEHAKAALULE

Kuigi mõnedel patsientidel võib metformiin põhjustada kehakaalu langust, näitavad suured platseebokontrollitud uuringud enamasti ravimi neutraalset toimet kaalule.

Tabel 2. Tähtsad faktid metformiini kohta

- Esmavaliku preparaat.
- Ei põhjusta kaalutõusu.
- Ei põhjusta hüpoplükeemiat.
- Sobib kombinatsiooniks kõigi teiste diabeediravimitega.
- Enne ravi alustamist kontrolli ASAT, ALAT, kreatiniini sisaldust.
- Vastunäidustused: neerupuudulikkus, maksapuudulikkus, südamepuudulikkus, alkoholism.
- Alusta ravi, suurendades annust aeglaselt, näiteks
 1. nädalal 500 mg x 1;
 2. nädalal 500 mg x 2;
 3. nädalal 500 mg x 3.
- Tavaline annus 1,5–2,55 g päevas.

HÜPOGLÜKEEMIA

Metformiin ei põhjusta tavaliselt hüpoplükeemiat.

KOHT RAVISKEEMIS JA KOMBINEERIMINE TEISTE DIABEEDIRAVIMITEGA

Metformiin on praegu olemas olevatest diabeediravimeist parim. Kõik tänapäevased 2. tüüpi diabeedi ravijuhendid paigutavad metformiini esmavaliku ravimiks (2, 8). Metformiin sobib kombineerimiseks kõigi teiste diabeediravimitega. Metformiin on hädava-

jalik raviskeemi osa ka juhul, kui 2. tüüpi diabeedi haiged vajavad insuliinravi. Lihtsalt väljendudes peaksid kõik medikamentooset ravi vajavad patsiendid kasutama ravis ka metformiini, erandiks on vaid need, kellele ravim on vastunäidustatud.

KAS RAVIMIL ON KA MUID SOODSAID TOIMEID?

Hüperlipideemia korral viib metformiinravi plasma triglütseriidide taseme vähenemiseni. Metformiin võib vähendada ka LDLi sisaldust veres.

Viimastel aastatel on tõusnud päevakorda küsimus diabeediravimite kardiovaskulaarsest ohutusest. Metformiin on seni ainuke diabeediravim, mille puhul on näidatud kardiovaskulaarse suremuse mõõdukat vähenemist (9).

AUTORI HUVIDE DEKLARATSIOON. Loengutasud: MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier; reisitoetused: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly; MSD; konsultatsioonid: Eli Lilly.

vallo.volke@ut.ee

KIRJANDUS

1. Zhou GC, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108(8):1167–74.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1–11.
3. Ong CR, Molyneux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2361–4.
4. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31(11):2086–91.
5. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002967.
6. Shaw JS, Wilmoth RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24(10):1160–3.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427–43.
8. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008;87(7–8):573–85.
9. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070–80.

SUMMARY

Drugs for type II diabetes: metformin

Metformin is the only available biguanide in Estonia. Nowadays, it is the drug of choice to initiate therapy for type 2 diabetes

mellitus (T2DM). Metformin decreases both fasting and postprandial glucose levels and treatment results in ca 1–2%

drop in glucated haemoglobin levels. The risk of gastrointestinal side effects is lower when the dose is escalated slowly. The most dangerous side effect, development of lactic acidosis, is extremely rare if contraindications are followed. Metformin

does not induce weight gain and is rarely associated with hypoglycaemia. While there has been much concern about the cardiovascular safety of some diabetes drugs, metformin evidently decreases cardiovascular mortality.

LP KOLLEEG

Kui olete artikli tähelepanelikult läbi lugenud ja vastate õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolitusepunkte. Selleks tuleb vastata kõigile küsimustele ning saata vastused Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

Vastuste esitamise tähtaeg on 30. märts 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõenduskoolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil cestiartst@cestiartst.ee.

KÜSIMUSED

1. Kas metformiini on normaalkaalus tüüpi diabeedihaikeil väiksema efektiivsusega kui ülekaalulistel?
2. Kas metformiini vähendab
 - a) paastuglühkoosi taset,
 - b) söögijärgset glühkoositaset,
 - c) mõlemat?
3. Metformiini kõige sagedasemad kõrvaltoimed ilmnevad poolt.
4. Platseebokontrollitud uuringuis katkestab talumatuse tõttu ravi metformiiniga ca% patsientidest.
5. Milline järgnevaist seisundeist ei ole metformiini vastunäidustuseks?
 - a) Raske neerupuudulikkus;
 - b) raske südamepuudulikkus;
 - c) hemiparees, mis on tekkinud 0,5 a tagasi;
 - d) äge südameelihase-infarkt.
6. Metformiini farmakokineetika eeldab, et ravimit peab manustama korda päevas.