

# نگرشی بر

## موارد مصرف متفورمین با دوز بالا

دکتر شیما خیبری

.....  
کارخانه داروسازی سپها

### ■ مقدمه

متفورمین داروی خوراکی ضددیابت از دسته بی‌گوانیدها و خط اول درمان در دیابت نوع ۲، به طور خاص در افراد چاق با عملکرد طبیعی کلیه است. این دارو در سال ۱۹۲۰ برای کاهش قند خون سنتز شد. سپس، به مدت دو دهه، از زمانی که تحقیقات به سمت انسولین و سایر آنتی‌دیابت‌ها شیفت پیدا کرد، به فراموشی سپرده شد. در سال ۱۹۴۰ بعد از گزارش‌های متعدد مبنی بر قابلیت کاهش قند خون با این دارو، مجدداً تحقیقات بر روی آن ادامه یافت و در نهایت، در سال ۱۹۵۷ اولین کارآزمایی بالینی از متفورمین در درمان دیابت توسط یک پزشک فرانسوی منتشر شد. این دارو در سال ۱۹۵۸ به انگلستان، ۱۹۷۲ به کانادا و در

سال ۱۹۹۵ به بازار دارویی امریکا وارد شد. امروزه متفورمین به عنوان رایج‌ترین داروی ضددیابت تجویز شده در سراسر دنیا شناخته می‌شود. از آن‌جا که شاید اثرات درمانی دیگر آن مخصوصاً در ایران مورد کم‌توجهی قرار گرفته است، و یا با دوزی کمتر از دوز درمانی تجویز می‌شود. بنابراین، در ادامه به خلاصه‌ای از اثرات درمانی این دارو می‌پردازیم.

### ■ موارد درمانی

#### □ درمان دیابت ملیتوس

در درمان دیابت ملیتوس نوع II، مصرف متفورمین دارای تأییدیه FDA به صورت قرص سریع‌بازشونده و محلول در کودکان ۱۰ سال به بالا و قرص آهسته

دوز ۱۷۰۰ میلی‌گرم در صبح و ۸۵۰ میلی‌گرم با غذای عصرانه رسید.

بعد از ۱۰ سال از شروع درمان، هموگلوبولین گلوکوزیله (HbA1c) برابر ۷/۴ درصد در گروه متفورمین و ۸ درصد در گروه کنترل رژیم غذایی بود. هم‌چنین، متفورمین خطر ابتلا به سایر بیماری‌های وابسته به دیابت را تا ۳۲ درصد نسبت به کنترل رژیم غذایی کاهش داد (۳).

#### ■ درمان کمکی همراه با انسولین

در بیماران با دیابت ملیتوس کنترل نشده، درمان ترکیبی مصرف انسولین و متفورمین در زمان خواب کنترل قند خون بهتر همراه با افزایش وزن کمتر از سایر رژیم‌های درمانی را نتیجه داد.

در این مطالعه ۹۶ بیمار با عدم کنترل قند خون با سولفونیل‌اوره‌ها به تنهایی را به صورت تصادفی در ۴ گروه قرار دادند. گروه اول: مصرف انسولین در زمان خواب همراه ۳/۵ میلی‌گرم گلیبوراید قبل صبحانه و ۷/۵ میلی‌گرم قبل شام، گروه دوم: مصرف انسولین در زمان خواب همراه متفورمین ۱۰۰۰ میلی‌گرم قبل از صبحانه و شام، گروه سوم: مصرف انسولین در زمان خواب همراه دوزهای مشابه گلیبوراید و متفورمین در دو گروه قبلی و در گروه چهارم مصرف انسولین صبح و شب.

بعد از ۱۲ ماه HbA1c در گروه انسولین همراه با متفورمین برابر ۷/۲ درصد (با تغییر ۲/۵-) بود که به صورت شاخصی از سایر گروه‌ها پایین‌تر بود. افزایش وزن و تعداد حملات هیپوگلیسمی نیز مشخصاً نسبت به سایرین پایین‌تر گزارش شد (۴).

هم‌چنین نتیجه برخی مطالعات حاکی از آن است که مصرف متفورمین با دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم

رهش در افراد ۱۷ سال به بالا است (۱).  
متفورمین به عنوان درمان خط اول برای بیماران چاق مبتلا به دیابت ملیتوس نوع II، که قند خونشان با رژیم غذایی و ورزش کنترل نگردیده، پذیرفته شده است. دوز آغازین آن ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز یا ۸۵۰ میلی‌گرم ۱ تا ۲ بار در روز همراه یا بعد از غذا است، که در صورت نیاز در فواصل هفتگی تا ۳-۲ گرم در روز افزایش می‌یابد. دوز ۳ گرم در روز با افزایش احتمال عوارض گوارشی همراه است. فرآورده آهسته رهش دارو نیز موجود است که با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم آغاز و در صورت نیاز با افزایش ۵۰۰ میلی‌گرم در هفته تا ۲ گرم یک بار در روز بعد از صبحانه می‌رسد. در صورت نیاز به بیش از ۲ گرم، از فرآورده‌هایی با رهش معمولی استفاده می‌شود (۲).

#### ■ درمان تک‌دارویی

در بیماران چاق مبتلا به دیابت ملیتوس نوع II، درمان با دوز بالای متفورمین خطر هر یک از اختلال‌های وابسته به دیابت، مرگ‌های وابسته به دیابت و خطر کلی مرگ و میر را در مقایسه با درمان مرسوم (رژیم غذایی) و درمان با دوزهای بالای کلرپروپامید، گلیبوراید یا انسولین را کاهش می‌دهد.

در یک مطالعه بیماران چاق مبتلا به دیابت ملیتوس نوع II به صورت تصادفی جهت کنترل رژیم غذایی (تعداد ۱۴۱۱ نفر) یا درمان با دوز بالای متفورمین (تعداد = ۱۲۹۳ نفر) تا دستیابی به حد نرمال گلوکز پلازما انتخاب شدند. دوز اولیه متفورمین ۸۵۰ میلی‌گرم روزانه بود که با ۸۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز ادامه یافت تا در نهایت به

در روز به همراه انسولین سبب بهبود کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۱ می‌شود (۵،۶).

### ■ بهبود شرایط قلبی - عروقی در افراد دیابتی

متفورمین تعادل سمپاتوواگال قلبی را در بیماران چاق مبتلا به دیابت ملیتوس نوع II را که تنها با رژیم غذایی درمان می‌شدند، بهبود می‌بخشد.

در یک مطالعه تصادفی، ۱۲۰ داوطلب چاق (میانگین شاخص توده بدن  $30 \pm 29/2$  کیلوگرم بر مترمربع) مبتلا به دیابت که تنها با رژیم غذایی درمان می‌شدند، به دو گروه گیرنده دارونما و یا متفورمین ۸۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای ۴ ماه تقسیم شدند. در مقایسه با شاهد، بیمارانی که متفورمین دریافت می‌کردند هموگلوبین گلوکوزیله (HbA1c)، (HOMAR) تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد در خون به صورت معنی‌داری کاهش یافت، پارامتر تغییرات سرعت قلب<sup>۳</sup> (HRV) بهبود پیدا کرد و نسبت فرکانس پایین به بالا (LF/HF) که یک شاخص از بالانس تون قلبی سمپاتیک / پاراسمپاتیک است کاسته شد که این موارد با مصرف دارونما مشاهده نشدند (۷).

### □ پیشگیری از دیابت ملیتوس

اطلاعات موجود (مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲) نشان می‌دهد که احتمالاً متفورمین از پیشرفت دیابت در بیماران مبتلا به اختلال تحمل گلوکز جلوگیری می‌کنند.

در برنامه پیشگیری از دیابت در یک گروه پژوهشی ۳۲۳۴ نفر با غلظت بالای گلوکز پلاسما در حالت ناشتا و غیرناشتا به صورت تصادفی به سه گروه (۱) مصرف‌کننده دارونما (۲) مصرف‌کننده

متفورمین ۸۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز همراه با اصلاح شیوه زندگی و (۳) اصلاح شدید شیوه زندگی با هدف حداقل ۷ درصد کاهش وزن و حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی در هفته تقسیم شدند و مطالعه برای ۲/۸ سال ادامه یافت.

نتایج به دست آمده حاکی از آن است که متفورمین نقش پیشگیری‌کننده از گسترش دیابت نوع دوم در بیماران با اختلال تحمل گلوکز دارد. در مقایسه با مصرف دارونما اصلاحات شدید در شیوه زندگی ۵۸ درصد و مصرف متفورمین ۳۱ درصد احتمال ابتلا به دیابت را کاهش داد (۸).

### ■ پیشگیری از دیابت ملیتوس دوران بارداری

متفورمین افزایش وزن، انسولین سرم و سطوح تسترون و احتمال دیابت بارداری را در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک<sup>۴</sup> (PCO) کاهش می‌دهد.

در یک مطالعه آینده‌نگر، مصرف متفورمین با دوز روزانه ۲/۵۵ گرم در ۳۴ زن از قبل از بارداری آغاز شد و به دوز روزانه ۱/۵ گرم در طی بارداری رسید. زنان طی این دوره به افزایش وزن کمتری در حین بارداری دچار شدند هم‌چنین انسولین سرم به نحو شاخصی و HOMAIR تا سطح ۴۰ درصد نسبت به قبل از درمان تا آخرین ویزیت قبل از بارداری کاهش یافت (۹).

### ■ پیشگیری از دیابت ملیتوس در زنان با سابقه دیابت دوران بارداری

در یک مطالعه در سال ۲۰۰۸ که به صورت کارآزمایی بالینی در چند مرکز با ۱۷۶۶ نفر از زنان مبتلا به اختلال تحمل گلوکز<sup>۵</sup> (IGT) به صورت تصادفی انجام شد، خطر بالاتری از پیشرفت دیابت

غلظت انسولین پلاسما، لپتین، سطح کلسترول تام تری گلیسیرید و اسیدهای چرب آزاد در بین افراد مصرف کننده متفورمین مشاهده شد. ۴۲ درصد این افراد دچار حال تهوع خفیفی شدند که طی هفته اول درمان برطرف شد (۱۲).

#### □ درمان سندروم تخمدان پلی سیستیک

بر اساس نتایج به دست آمده از یک مطالعه تصادفی، دارونما کنترل شده و دوسو کور ۱۶ هفته‌ای در ۹۲ زن اولیگو منوره متفورمین تواتر تخمک گذاری را بهبود می بخشد. موارد به صورت تصادفی جهت دریافت دارونما یا متفورمین ۸۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز انتخاب شدند که موارد تحت درمان با متفورمین از دوز ۸۵۰ میلی گرم ۱ بار در روز در هفته اول شروع کرده تا در هفته دوم به دوز نهایی رسیدند. تواتر تخمک گذاری با نست هفته‌های فاز لوتال به کل هفته‌های بررسی شده به دست آمد که به صورت معنی داری در گروهی که دارو گرفته بودند (۲۳ درصد) نسبت به گروه دارونما (۱۳ درصد) بالاتر و زمان اولین تخمک گذاری کوتاه تر بود (۲۴ روز در مقابل ۴۲ روز)، هم چنین نسبت افرادی که در آن‌ها تخمک گذاری صورت نگرفت در گروه دارونما بالاتر بود (۱۷ نفر از ۴۷ نفر دارونما نسبت به ۸ نفر از ۴۵ نفر تحت درمان با متفورمین).

سایر نتایج به دست آمده حکایت از کاهش وزن و کاهش سطوح تستسترون در گروه تحت درمان با متفورمین نسبت به افزایش وزن در گروه دارونما دارد، هم چنین در گروه مصرف کننده متفورمین LDL (لیپوپروتئین با دانسیته کم) کاهش و HDL (لیپوپروتئین با دانسیته بالا) به صورت معنی داری افزایش یافت (۱۳).

در زنان با سابقه دیابت بارداری در مقایسه با کسانی که این سابقه را نداشتند، مشاهده شد که بهبود شیوه زندگی و درمان با متفورمین (۸۵۰ میلی گرم دوبار در روز) نقش مؤثری در به تأخیر انداختن یا پیشگیری از دیابت در زنان مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و سابقه دیابت بارداری داشت (۱۰).

#### □ درمان چاقی همراه با افزایش انسولین

درمان طولانی مدت با ترکیب متفورمین و رژیم تعدیل شده کربوهیدرات در زنان چاق غیردیابتی مبتلا به هیپرانسولینمی (سندروم W) کاهش وزن تدریجی را به دنبال دارد. در مطالعه‌ای این درمان با رژیم غذایی با فیبر بالا و نمایه قندی پایین شروع شد. متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز آغاز و هر هفته دوز دارو در صورت تحمل افزایش می یافت تا جایی که به دوز ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز برسد. در پایان مطالعه افراد میانگین کاهش وزن معنی داری نسبت به وزن قبل از درمان در طی ۱ سال را داشتند (۱۱).

در مطالعه‌ای دیگر جهت بررسی ایمنی و کارایی متفورمین برای کاهش وزن، این دارو به مدت ۸ هفته در ۲۴ نفر از نوجوانان چاق مبتلا به افزایش انسولین و تحمل طبیعی گلوکز استفاده شد. این مطالعه با تقسیم افراد بین دو گروه مصرف کننده دارونما و مصرف کننده متفورمین ۸۵۰ میلی گرم یک بار در روز که بعد از ۱ هفته تا ۸۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز افزایش یافت، انجام شد به نحوی که همه افراد از یک رژیم غذایی کم کالری پیروی می کردند. بعد از ۸ هفته، گروه درمان شده با متفورمین به طور شاخصی وزن بیشتری نسبت به گروه کنترل از دست دادند. هم چنین کاهش معنی داری در

## □ درمان کمکی در ترشح بیش از حد آندروژن‌های تخمدان

در یک مطالعه ۱۲ ماهه، دوز پایین فلوتامید همراه با متفورمین علایم را در دختران نوجوان مبتلا به هیپرانسولینمی - هیپراندرژیسم تخمدان کاهش داد.

۳۰ دختر شرکت‌کننده در این مطالعه در گروه سنی بین ۱۳/۶ تا ۱۸/۶ سال بودند که در ابتدا در یک مرحله بدون درمان وارد شدند و در ادامه در یک مرحله درمان ۹ ماهه شامل فلوتامید خوراکی ۱۲۵ میلی‌گرم در روز و قرص متفورمین با دوز روزانه ۱۲۷۵ میلی‌گرم قرار گرفتند.

بعد از ۳ ماه از شروع درمان دارویی، کاهش قابل توجهی در درجه هیپرسوتیسم و سطح آندروژن سرم مشاهده شد، همچنین بیش از ۵۰ درصد افزایش در حساسیت به انسولین و کاهش در پروفایل چربی خون ملاحظه گردید. بعد از ۹ ماه چربی بدن تا ۱۰ درصد و چربی‌های شکمی تا ۲۰ درصد کاهش هم‌چنین سرعت تخمک‌گذاری از ۷ تا ۸۷ درصد افزایش یافت. طی ۳ ماه از قطع درمان، یک بازگشت برای تمام پارامترهای اندازه‌گیری شده اتفاق افتاد (۱۴).

## □ درمان کبد چرب در افراد غیرالکلی

حساسیت به انسولین و شاخص‌های عملکرد کبدی با مصرف متفورمین بهبود می‌یابد. هر چند که اثری بر فیروز کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیتیس غیرالکلی<sup>۶</sup> (NASH) مشاهده نشده است.

۳۴ بیمار مبتلا به NASH به صورت تصادفی جهت دریافت دارونما و یا متفورمین ۸۵۰ میلی‌گرم

۲ بار در روز برای ۶ ماه انتخاب شدند، به علاوه این‌که افراد با گرفتن ۱۶۰۰ تا ۱۸۰۰ کالری در هر روز ترغیب به کاهش وزن شدند.

در مقایسه با میزان پایه بیمارانی که متفورمین دریافت می‌کردند کاهش بیش‌تری در ALT<sup>۷</sup>، AST<sup>۸</sup>، انسولین سرم و پپتید C<sup>۹</sup> نسبت به گروه دارونما حاصل کردند، در حالی‌که میانگین HOMA-R از میزان پایه به صورت شاخصی نسبت به دارونما افزایش یافت و تفاوتی در فیروز کبدی بین دو گروه مشاهده نشد (۱۵).

## □ درمان افزایش وزن ایجاد شده توسط داروهای ضدسایکوز

مصرف ۷۵۰ میلی‌گرم متفورمین در روز همراه با داروهای ضدسایکوز کلوزاپین، الانزاپین ریسپریدون یا سولپراید سبب بهبود کنترل وزن و حساسیت به انسولین در افراد مصرف‌کننده می‌شود (۱۶).

## □ کمکی در درمان عارضه جانبی داروی ضدویروس - لیپودیستروپی

سندروم لیپودیستروپی یک مشکل نسبتاً شایع در افراد بالغ مبتلا به عفونت HIV که تحت درمان آنتی رتروویرال قرار دارند، می‌باشد. تحلیل چربی محیطی و تجمع چربی مرکزی همراه با اختلال‌های متابولیک مانند افزایش سطح سرمی LDL و تری‌گلیسیرید و کاهش سطح سرمی HDL از ویژگی‌های این سندروم محسوب می‌گردند.

با مصرف متفورمین وزن بدن و پروفایل چربی در مقایسه با دارونما در بیماران مبتلا به HIV که مهارکننده‌های پروتئاز دریافت می‌کنند، تغییر نمی‌کند (۱۷).

1. homeostasis model assessment of insulin resistance
2. Heart rate variability
3. polycystic ovary syndrome
4. impaired glucose tolerance
5. non-alcoholic steatohepatitis

6. alanine aminotransferase
7. aspartate aminotransferase

۸. CRP یا C.reactive protein یا پروتئین‌های فاز حاد کبدی است که در مورد عفونت‌ها و التهاب‌ها میزان آن در خون بالا می‌رود.

1. Product Information: GLUCOPHAGE(R), GLUCOPHAGE(R) XR oral tablets, extended-release oral tablets, metformin HCl oral tablets, extended-release oral tablets, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2006.
2. Martindale online version (<http://medicinescomplete.com/mc//martindale>)
3. Anon: American Diabetes Association: standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 1998a; 21 (suppl 1): S23-S31.
4. Aviles-Santa L. Sinding J. Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes mellitus: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:182-188.
5. Vigneri R. Goldfine ID. Role of metformin in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10:118-122.
6. Gin H. Messerchmitt C. Brottier E. Metformin improved insulin resistance in type I, insulin-dependent, diabetic patients. *Metabolism* 1985; 34: 923-925.
7. Manzella D. Grella R. Esposito K. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hyperten* 2004; 17(3): 223-227.
8. Anon. Breastfeeding and Maternal Medication, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
9. Glueck CJ. Goldenberg N. Wang P. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic

ovary syndrome from preconception throughout pregnant. *Hum Reprod* 2004; 19(3): 510-521.

10. Ratner RE. Christophi CA. Metzger BE. Prevention of Diabetes in Women with History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008.

11. Mogul HR. Peteson ST. Weinstein BI. Long-term (2-4 year) weight reduction with metformin plus carbohydrate-modified diet in euglycemic, hyperinsulinemic, midlife women (Syndrome W), *Heart Dis* 2003; 5(6): 384-392.

12. Kay JP. Alemzadeh R. Langley G. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50(2): 1457-1461

13. Fleming R. Hopkinson AE. Wallace Am. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:569-574.

14. Ibanez L. Ong K. Ferrer A. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonbese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2600-2606.

15. Uygun A. Kadayifci A. Isik At. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5): 537-544.

16. Wu RR. Zhao JP. Jin H. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008; 299(2): 185-193.

17. MICROMEDEX 2010 online versio.