

ДИЈАРЕЈА КАО ОДЛОЖЕНО НЕЖЕЉЕНО ДЕЈСТВО МЕТФОРМИНА НАКОН ДУГОГОДИШЊЕ ТЕРАПИЈЕ - ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Марија Степановић¹, Драган Миловановић²

¹ Lundbeck Export A/S, Београд

² Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

METFORMIN – INDUCED DIARRHEA AS DELAYED ADVERSE REACTION AFTER MANY YEARS OF USE – CASE REPORT

Marija Stepanović¹, Dragan Milovanović²

¹ Lundbeck Export A/S, Belgrade

² Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 7.10.2012.

Прихваћен/Accepted: 27.10.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ

cm - центиметар

ДМ - дијабетес мелитус

ЕХО - ултразвук

ГИТ - гастроинтестинални тракт

Нб - хемоглобин

l - литар

mg - милиграм

mmol - милимол

САЖЕТАК

Увод: Метформин је орални антидијабетик из групе бигванида. Не изазива хипогликемију и због тога је нашао своје место као прва линија терапије код дијабетес мелитус (ДМ) тип 2. Користи се и као моно-терапија и као додатна терапија уз остале антидијабетике и инсулин. Нека од најчешћих нежељених дејстава метформина су гастроинтестиналне тегобе, дијареја, мучнина, фла-туленција, повраћање. Нежељена дејства се најчешће јављају на самом почетку терапије.

Циљ: Указати на могућност појаве нежељеног дејства метформина и после дугогодишње терапије.

Приказ случаја: Пацијанткиња стара 64 године лечена је метформином због дијабетес мелитус тип 2 уназад десет година. Неколико месеци уназад има дијареју флукутирајућег карактера и интензитета. Изгубила је 10 килограма у тежини без посебне дијете. У трагању за узроком консултовани су гастроентеролог и хирург, при чему није откривен могућ узрок дијареје. После тога је консултован клинички фармаколог од кога је тражено мишљење о могућој повезаности дијареје и медијације. Извршен је преглед литературе при чему је највећа учесталост поменутог нежељеног дејства утврђена за метформин. Због тога је саветована стратегија искључивања поновног укључивања лека. После укидања терапије, након два дана дошло је до прекида дијареје са ремисијом од пет дана да би након поновног увођења лека поново дошло до појаве дијареје, сличног квалитативног и квантитативног карактера.

Закључак: Дијареја се као нежељено дејство метформина најчешће јавља на самом

Контакт: Марија Степановић

Lundbeck Export A/S, Милентија Поповића 5а, 11 070 Београд

e-mail: marijast79@gmail.com

почетку терапије. Међутим, метформин може испољити ово нежељено дејство и одложено, после дугогодишње примене, што треба имати у виду нарочито због честе примене овог лека.

Кључне речи: метформин, нежељено дејство, дијареја

ABSTRACT

Background: Metformin is an oral antidiabetic drug from biguanides group. It does not cause hypoglycemia, and therefore has found its place as a first-line therapy in type 2 diabetes. It is used both as mono-therapy and as adjunctive therapy with other anti-diabetics and insulin. Some of the most common adverse reactions of metformin are: gastrointestinal upset, diarrhea, nausea, flatulence and vomiting. Adverse reactions usually occur at the beginning of the therapy.

Aim: To show the potential of metformin to cause delayed adverse effects after years of use.

Case report: A sixty-four-year-old woman with type 2 diabetes was treated with metformin for ten years. Several months ago she started to have diarrhea with fluctuating character and intensity. She lost 20 pounds in weight without a special diet. Gastroenterologist and surgeon were consulted, but the cause of diarrhea was not established. A clinical pharmacologist was consulted next to evaluate possible relationship between diarrhea and medication. According to the relevant literature, metformin had the highest prevalence of diarrhea among the medication that was taken by the patient. Therefore, the strategy of discontinuation and then re-challenge by the drug was used. Two days after the metformin was discontinued the diarrhea stopped, and five days later, after the patient was re-challenged by the drug, diarrhea reappeared, with similar characteristics as before.

Conclusion: Metformin-induced diarrhea usually occurs at the beginning of the treatment. However, it could have delayed appearance, even after many years of continuous use of metformin.

Key Words: metformin, adverse reaction, delayed, diarrhea

УВОД

Метформин је орални антидијабетик из групе бигванида. Смањује апсорпцију глукозе у дигестивном тракту; у присуству инсулина потпомаже улазак глукозе у ћелију, мењајући

протеинско-липидну конфигурацију ћелијске мембране. То доводи до повећања броја и осетљивости рецептора за инсулин¹. Метформин доводи и до смањења инсулинске резистенције, нарочито у јетри и мишићном ткиву². Поред тога, смањује процес гликонеогенезе у јетри, не утиче на секрецију инсулина и не доводи до хипогликемије^{3,4}. Примењује се орално, а и из дигестивног тракта се апсорбује 30-50% лека; метформин се не везује за протеине плазме и неизмењен се излучује у урину.

Метформин се дозира индивидуално, али најчешће дозе су од 500 mg (почетна) до 3000 mg на дан, подељно у 2-3 појединачне дозе. Узима се за време и после јела како би се избегла најчешћа нежељена дејства (дијареја, повраћање, мучнина, болови у стомаку).

Сама болест, дијабетес мелитус, може имати као компликацију гастроинтестиналне поремећаје⁵. Они се јављају у виду гастропарезе, интестиналне ентеропатије или не-алкохолне масне дегенерације јетре. Дијареја се јавља у склопу интестиналне ентеропатије и може се јавити самостално или са периодима констипације. Узрок интестиналне ентеропатије је дијабетесна неуропатија, а терапија је симптоматска. Често се не може одредити да ли се ради о компликацији саме болести или о нежељеном дејству хипогликемика. Гастроинтестинални симптоми се јављају после узимања свих оралних хипогликемика, међутим најизраженији и најчешћи су код терапије метформином и акарбозом. Испитивања су показала високу преваленцију дијареје (20%) код пацијената који су били на терапији метформином (са или без деривата сулфонилуреје)⁶.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Пацијент женског пола старости 64 године долази на преглед код клиничког фармаколога са анамнезом дугогодишњег боловања од ДМ тип 2. Као придружен здравствени проблем пријављује дијареју, која траје уназад две године, али се последња три месеца интензивирала. Дијареја је флукутирајућег карактера и интензитета. Јављају се постпрандијална водена пражњења која су праћена накнадним боловима у виду грчева, што се после неког времена смирују. Столице су без крви, нису биле црне, увек су слузаве. Имала је и до петнаест столица дневно. Нема муку, гађење, повраћање ни подригивање. После употребе пробиотика тегобе се смирују али се

касније опет навраћају. Изгубила је десет килограма за годину дана без посебне дијете.

Због наведених тегоба пацијенткиња је хоспитализована на Клиници за хирургију Клиничког центра Крагујевац. У току хоспитализације искључена је потреба за хируршким лечењем, и она је третирана конзервативном терапијом. После отпуста добила је резултате прегледа столице на амебе и кандиду, са налазом кандиде у столици (*C.albicans*). По отпусту је урађена колоноскопија, при чему је колоноскоп пласиран само до хепатичне флекsure због лоше припреме. Виђена слузница је била нормалног изгледа. У ректалној ампули урађена је инверзија, и виђени су унутрашњи хемороиди. Од лабораторијских анализа урађено је следеће: хемоглобин А1с-5,5%; Нb1С1 mmol/mol-(36,6 mmol/mol); глукоза пре доручка-7,4 mmol/l; глукоза после доручка (120 минута) - 11,5 mmol/l.

Од даљих дијагностичких процедура урађен је ЕХО абдомена који је показао хомогену јетру без фокалних промена, нормалних димензија, краниокаудалног промера 14,1 cm у нивоу медиоклавикуларне линије, уредне ехо структуре. И остали органи су били уредног налаза сем абдоминалне аорте са знацима почетне склерозе.

Поред ДМ тип 2, пацијенткиња се лечи и од артеријске хипертензије, хроничног панкреатитиса и склеродермије. Од терапије у тренутку прегледа узима : метформин 1000 mg 3 пута по 1 таблету дневно, глимепирид 3 mg 2 пута по 1 таблету дневно, диазепам 5 mg 1 пута по 1 таблету дневно, бисопролол 2,5 mg 1 пута по 1 таблету дневно, пропафенон 150 mg 2 пута по 1 таблету дневно, и панкреасне ензиме после сваког оброка по једну капсулу. Са клиничким фармакологом је остварен контакт и тражено је мишљење о евентуалној повезаности дијареје и медикације, обзиром да претходна гастроентеролошка и хирушка испитивања нису открила узрок дијареје. Да би се потврдило да се ради о нежељеном дејству метформина, а самим тим и утврдио узрок дијареје, клинички фармаколог је саветовао стратегију укидања па поновног увођења овог медикамента. Да би се доказала веза између употребе лека, у овом случају метформина, и овог нежељеног дејства коришћена је Нарањо скала (7) при чему су добијени одговори да постоје претходни извештаји о овој реакцији, да се нежељено дејство појавило након увођења лека, да се нежељено дејство повукло након искључива-

ња лека и да се нежељено дејство поново појавило након поновног увођења. У овом случају скор на Нарањо скали био је 6, што говори да се ради о вероватном межељеном дејству метформина.

Пошто је после два до три дана од прекида терапије метформином дошло до прекида дијареје, са ремисијом од пет дана, да би се након поновног увођења лека јавио рецидив дијареје сличног квалитативног и квантитативног карактера, пацијенткињи је саветовано да се јави свом лекару ради евентуалне измене терапије дијабетеса. После поновног укидања лека долази до повлачења симптома и трајног регулисања столице. Пацијенткиња је сада на терапији гликлазидом 30 mg, 2 пута по 1 таблета дневно, и нема никакве гастринтестиналне тегобе.

ДИСКУСИЈА

Метформин, врло ефикасан лек у терапији ДМ тип 2 као врло често нежељено дејство има управо гастроинтестиналне тегобе^{8,9,10}. Узрок гастроинтестиналне интолеранције на метформин је највероватније последица његове високе концентрације у горњим партијама ГИТ-а и поремећај метаболизма глукозе у ентероцитима, због чега долази до локалне иритације¹¹. У дисталним партијама ГИТ-а метформин доводи до малапсорпције жучних соли, што узрокује задржавање воде у дебелом цреву и појаву меких учесталих столица¹². Гастроинтестиналне тегобе настају најчешће на почетку терапије, и са кориговањем дозе углавном се повлаче.

Међутим, не тако ретко, нежељене реакције се могу јавити и након више година употребе метформина, иако је претходно овај лек био добро толерисан¹³. У овом случају ради се о дијареји која се јавила седам година након употребе метформина. Ово нежељено дејство су лекари превидели, и пацијенткиња је више месеци имала тегобе, изгубивши на телесној тежини. У потрази за узроком дијареје, она је била хоспитализована и подвргавана скупим, инвазивним дијагностичким процедурама, без решења проблема све до обраћања клиничком фармакологу. Консултовање клиничког фармаколога је могао бити први корак, ако се мисли на нежељена дејства лекова, нарочито код пацијената који су на вишегодишњој терапији са већим бројем лекова.

ЗАКЉУЧАК

Метформин је лек који је у широкој употреби, готово је неизоставан део антидијабетесне терапије, а пацијенти га углавном користе више година. Нежељена дејства која се јављају након више година употребе често се превиде, а заправо нису тако ретка. Из тог разлога треба обратити пажњу на могуће нежељено дејство пре него што се приступи детаљнијем испитивању узрока, чиме би се смањили трошкови а пацијент се не би подвргавао скупим и инвазивним дијагностичким процедурама.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Medić-Zamaklar M. Primena oralnih hipoglikemijskih agenasa u lečenju diabetes mellitusa, Diabetes mellitus-odabrana poglavlja 1, Beograd 1993; 127-41.
2. John HB Scarpello and Harry CS Howlett, Metformin therapy and clinical uses Diabetes and Vascular Disease Research 2008; 5(3): 157-67
3. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. Diabetes Metab 2003; 29: 6S28-35
4. Hundal RS, Krssak M, Dufour S et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes 2000; 49: 2063-9.
5. Amer Shakil, Robert J. Church, Shobha S. Rao, Gastrointestinal Complications of Diabetes. Am Fam Physician 2008 ; 77(12): 1697-72
6. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(1): 137-4.
7. Naranjo skor. (posećeno u oktobru 2012. na: liver-tox.nih.gov/Naranjo.html)
8. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Am J Med 1997; 102: 99-110.
9. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. Diabetes Metab 1991; 17: 224-31.
10. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. Diabetes Care 1983; 6: 472-4.
11. Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. DiabetMed 1998; 15: 651-6.
12. Carter D, Howlett HCS, Wiernsperger NF, Bailey CJ. Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum. Diabetes Obesity Metab 2003; 5: 120-5.
13. Foss MT, Clement KD. Metformin as a cause of late-onset chronic diarrhea. Pharmacotherapy 2001; 21(11): 1422-4.