

## Пренаменети терапевтски индикации за метформин: Стариот лек со нови трикови во неговиот механизам на дејство нуди нови терапевтски апликации



Доц. Александар **Цветковски** д-р. сци.\*<sup>1</sup>  
вон. проф. Даринка **Горгиева-Ацкова** д-р. сци.<sup>1</sup>  
вон. проф. Катарина **Смилков** д-р. сци.<sup>1</sup>  
вон. проф. Елена **Дракалска** д-р. сци.<sup>1</sup>  
доц. Сотирија **Дувлис**<sup>1</sup> д-р. сци.<sup>2</sup>  
ред. проф. Бистра **Ангеловска** д-р. сци.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Република С. Македонија

<sup>2</sup>Институт за јавно здравство, Скопје, Република С. Македонија

\*Контакт: [aleksandar.cvetkovski@ugd.edu.mk](mailto:aleksandar.cvetkovski@ugd.edu.mk)

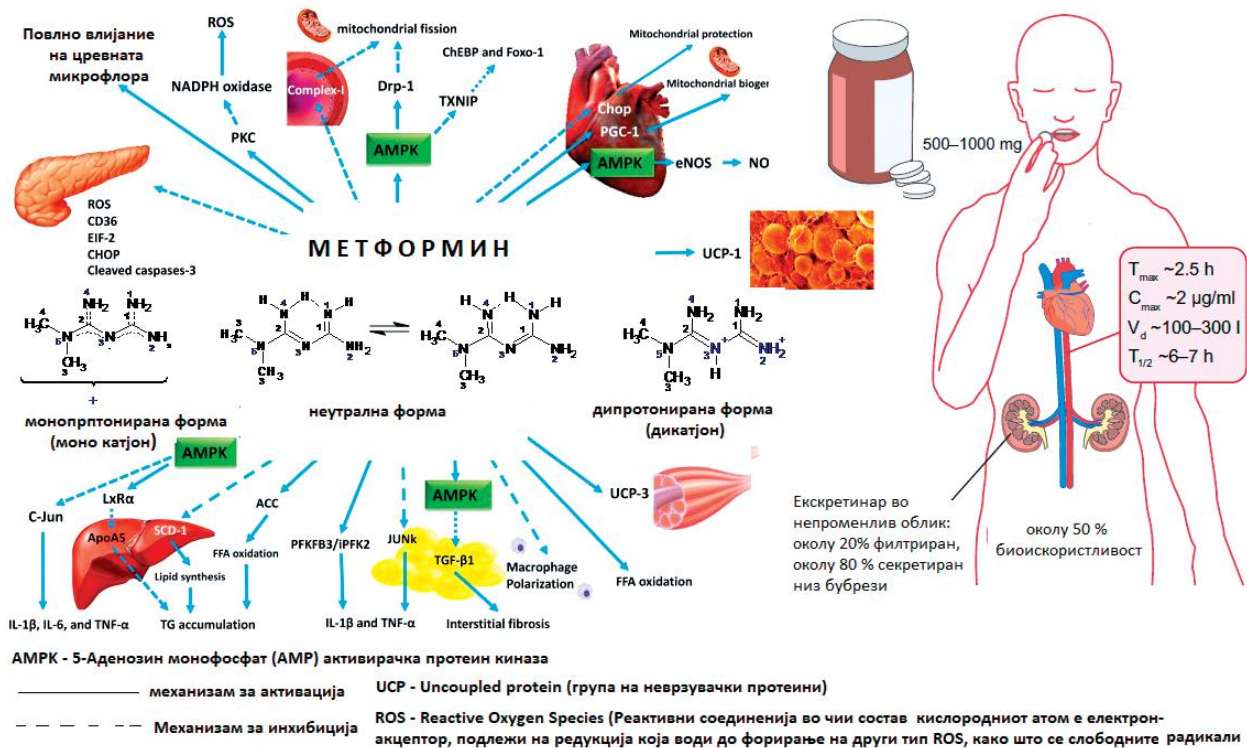
**Што претставува концептот за пренамена на терапевтските индикации на еден лек и зошто тие се значајни за фармакотерапија?**

Унапредувањето на здравствените системи и политики, како и бенефитите од применетите современите концепти за нутриција и диететика во исхраната на различни популации пациенти, значително придонесуваат во продолжување на нивниот животен век, а со тоа и на зголемување на квалитетот на нивниот живот. Сепак, и покрај придобивките

од осознаените механизми за морбидитет, кај сè побројната старечка популација, што боледува од болести присутни во поодмината животна доба, како што се дијабетесот, кардиоваскуларните заболувања и карциноми, сè уште за овие болести недостасува нова ефективна терапија. Ова е отворен предизвик за изнаоѓање на нови ефикасни терапевтски доктрини. Затоа, освен исклучително скапите стратегии за истражување на нов т.е. оригинален лек и понатамошниот негов развој во соодветна лековита супстанција, поволно избрана за развој на фармацевтска дозирана форма од која, истата постигнува задоволителна биоискористливост, последните десетина години сè повеќе на значење добива концептот за целно искористување на еден лек, веќе претходно одобрен за третман на една група болест, во негова пренамена за третман на друг тип на болести (англиски термини: drug repurposing/repositioning/re-profiling/re-tasking). Предноста на овој пристап на пренамена на лекот се гледа во однос на постигнување на заштеда и на време и на буџет преку заобиколување на спроведување на нови предклинички

Табела 1. Преглед за развој на антидијабетични лекови (2)

Година	Значајни откритија и обележја во развојот на терапија на дијабетес
1772	Растителна дрога од билката ждралка ( <i>Galea officinalis</i> , Fabaceae) е користена за третман на симптоми на дијабетес
1844-1861	Идентификација и синтеза на гуанидин, органска супербаза (pKa > 13)
1878-1879	Синтеза на бигванидин, органска супербаза (pKa <sub>1</sub> > 12.7)
1918	Докажано дејство на гуанидин врз намалување на нивото на шеќер на модели на животни
1922	Синтеза на диметилбигванидин (метформин)
1926-1928	Докажано дејство на галегин и синталин врз намалување на нивото на глукоза во крвта кај популации животни и луѓе
1929	Метформин и останати бигванидински деривати дејствувале на намалување на ниво на глукоза во крвта на модели на животни
1930-1940	Флукуации во примена на деривати на гуанидин во третман на дијабетес поради нивната токсичност и почеток на терапија со инсулин
1944-1947	Прогуаниј (Палудрине), антималяриј со гуанидинска структура, се потврдил на животински модели дека го намалува нивото на глукоза во крвта
1949-1950	Метил дериват на бигванидин (флумаин), при тестирање на неговата антималяријска активност во третман на маларијска треска во Филипини, согледана е неговата активност врз намалување на нивото на глукоза во крвта
1956	Фокус на проучување на механизмот на дејство на гуанидински структури на лекови врз намалување на нивото на глукоза во крвта
1957	Прва публикација за улогата на метформинот во третман на дијабетес
1957-1959	Извештај за феноформин и буформин во третман на дијабетес
1958	Метформинот првпат е воведен во третман на дијабетес во Велика Британија и другите европски држави
1958-1964	Дополнителни клинички тестирање за дејството на метформинот врз специфични групи на дијабетичари
1968	Прва клиничка студија од широк размер и споредбена методологија, спроведена во Велика Британија
1977-1980	Во повеќе држави се напушта примената на феноформин и буформин, бигванидински лекови за третман на дијабетес, поради нивниот зголемен ризик за предизвикување на лактатна ацидоза
1980-1994	Lipha Pharmaceuticals првпат иницира во соработка со US FDA (Федералната агенција за лекови и храна на САД) да се разговара за научните достигнувања и клиничкиот исход од терапија со орални антидијабетици
1994-1995	Метформин е одобрен од страна на US FDA (1994), а достапен е како медикамент за издавање и примена во терапија на дијабетес САД во 1995
1995-1996	Клучни публикации го потврдиле соодносот на бенефитот/ризиот од примена на метформин во третман на дијабетес тип 2
1995-2000	Bristol-Mayer Squibb (BMS) воведува едукативна кампања со програмска содржина за унапредување на квалитетот на живеење на пациенти со дијабетес тип 2 под терапија со метформин
1998	Британската UKPDS студија го истакнува поволниот ефект од долготрајна терапија со метформин врз метаболизмот и намалување на ризикот од појава на кардиоваскуларни нарушувања
2000-2002	Првпат одобрена во САД е фармацевтска дозирана форма со модифицирано ослободување на лековитата супстанција (ретард), од типот на комбиниран препарат во кој метформинот е главна лековита супстанца, чии профил на дисолуција со нејзино одложено ослободување во текот на времето
2002	Во рамките на програма за заштита од појава на дијабетес, докажано е влијанието на метформин врз развојот на преддијабетесна состојбата (нарушена толеранција на глукоза) за проценка за појава на дијабетес тип 2
2005	Меѓународната федерација за дијабетес препорачува метформин да биде лек од прв избор за третман на намалување на ниво на глукоза во терапија на дијабетес тип 2
2008	Британската UKPDS продолжена студија дополнително го потврдува влијанието на од терапија со метформин врз намалување на ризикот од развој на кардиоваскуларни компликации кај пациенти со дијабетес тип 2
2011	Метформин е воведен на листата на есенцијални лекови, издадена од страна на Светската здравствена организација (СЗО)



Слика 1. Влијание на структура на метформин врз механизмите на неговото дејство и неговиот биофармацевтски профил

студии, а истовремено искористување на фармакокинетските и фармакодинамските профили, како и профилот за безбедноста на лекот, што биле потврдени во претходно спроведените претклинички студии, при самиот развој на истиот лек.

Последните научни достигнувања во дополнителното расветлување на механизмите на дејство на метформинот, првично развиен како бигванидински дериват и успешно докажан лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2, со што е постигнато тој да е најшироко застапен лек и со најголем обрт во прометот на пропишани лекови, ја оправдуваат терапијата со овој лек и во третмани и на многу други болести и нарушувања (1).

### Како низ хронолошкиот развој на антидијабетични лекови, метформинот се наметнал како лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2?

Во табела 1 е претставен хронолошки развојниот пат на антидијабетичните лековите и нивната еволуција, низ која метформинот, преку спроведените клинички студии, се наметнал како лек од прв избор за орална терапија на дијабетес тип 2. (2)

Како молекулската структура на метформинот влијае на различните механизми на неговата фармаколошка активност, што ја детерминира неговата повеќаменска терапевтска апликација?

Бигванидинската структура на метформинот, формирана со кондензација на две молекули на

гванидин, претставува  $\pi$ -конјугиран систем од четири речиси еквивалентни amino групи, помеѓу кои е распределен позитивниот полнеж, кој влијае метформинот да егзистира во три резонантно стабилизирани форми: метформиниум монокатјон, метформиниум дикатјон и неутрална форма на метформин (Слика 1). (3)

Монопротонираниот и дипротонираниот метформиниум катјон се присутни во состав на солите кои ги формираат, во дел од кои се искористуваат неговите комерцијално достапни форми за развој на фармацевтските формулации. Во прилог на ова, високата вредност за првата константа на дисоцијација ( $pK_{a1}$ ) и големата разлика до вредноста за втората константа за дисоцијација ( $pK_{a2}$ ), придонесува метформин да е исклучително силна база (супербаза), многу посилна база во споредба со амоњакот, во широкото подрачје за pH-вредности.

Метформин = L;  $[HL]/[L][H] pK_{a1}(N-H^+) \sim 12,40$ ;  $[H_2L]/[HL][H] pK_{a2}(N-H^+) = 2,96$  (извор: NIST database).

Постојење на неутрална форма на метформин е докажана во раствор, но таа не е досега изолирана во цврста состојба, што се потврдува и со отсуство на структура на чист метформин во Базата за податоци за кристални структури на органски соединенија на Кембриџ (извор: необјавени истражувања на авторот).

Според Биофармацевтскиот систем за класификација на лековите (BCS), метформин припаѓа во





класата III на лекови со висока вредност за растворливост, но со ниска пермеабилност. По оралната администрација на метформинот, забележаните многу пониски вредности за брзината за неговата апсорпција низ дуоденумот во однос на брзината со која се елиминира од плазмата, се должи на фактот дека самата апсорпција е зависна од расположливата доза на самото место на апсорпција т.е. процесот зависи од количеството на лекот, чиешто некомплетно искористување упатува дека самиот процес на апсорпција е зависен од интестинални транспортери за активен транспорт на маса на лекот. Генетски детерминирани влијанија за намалување на присуството на транспортерите за органските катјони (ОСТ) при ниски рН-вредности, како што е во луменот на дуоденумот, без разлика на нивната висока експресија во црниот дроб и бубрезите, каде што се одговорни за елиминација на органските катјони од системската циркулација, го ограничува обемот на апсорпцијата на метформинот. (4) За апсорпција на метформин најодговорни се транспортерите за моноамини низ мембрани во плазма (PMAT) што се одвива четирикратно повеќе во обем при рН 6,6 во споредба со дел од интестинум каде што рН е 7,4 (5).

Во процесот на ослободување на метформин во облик на сол од дозираните фармацевтски форми администрирани перорално, дополнително протонирање на монопротонираната форма на метформин (метформиниум моно-катјон), што се случува

при силно кисела рН-средина во желудникот, влијае на зголемениот обем на хидратизација на самиот монокатјон, со што му се зголемува и хидродинамскиот радиус на катјонот, што пак понатаму води до забавен пренос на маса т.е. дифузија на таквите хидратизирани катјони во процесот на дисолуција од површината на таблета кон внатрешноста на биолошкиот медиум за растворање (6).

За разлика од антидијабетиците на база на сулфонилуреа, метформинот не го стимулира ослободувањето на инсулинот, туку влијае на намалено ослободување на глукоза од црниот дроб т.е. директно влијае на инхибицијата на процесот на гликонеогенеза, но истовремено влијае на активација на АМРК системот, како и целно дејствува во интеракции со митохондријалниот комплекс I (слика 2).

При воспоставување на интеракција лек-место на негово дејствување при што се менува динамиката со која се одвива конформациската промена во структурата на местото на поврзување на лекот, а со тоа се изменува и неговата функција во пренос на сигнал кој води или до метаболна промена, или до генетска промена, или до промена во терапевтскиот одговор, или изменет или потенциран страничен ефект на лекот. Затоа различни генетски и епигенетски влијанија на интеракциите, што лекот ги воспоставува со неговото специфичното место на делување, индиректно влијаат и на терапевтскиот

одговор на истиот тој лек. Со цел да може да се согледа поврзаноста на генотипот на поединецот со фенотипските ефекти од терапевтскиот одговор на метформин, искористени се АМР-активирачка протеин киназа (АМРК $\beta$ ) и дипептидил-дипептидаза (DPP4) како матрица т.е. образец за воспоставување на интермолекуларни интеракции со секој од 7000 протеини во составот на човековиот организам, различни по својата структура, а во улога на целни места за поврзување со метформинот. Овој протеински пристап, преку кој се согледани лек-лиганд интеракциите придонесува да се согледа како влијанието на мутација врз промена на аминокиселинскиот состав ќе влијае врз изменета активноста на лекот, што за истиот води и до нова фармакотерапевтска индикација. (7)

Хелирачкото дејство на бигванидната структура на метформинот придонесува овој лек да формира органометални координативни соединенија со метални катјони, пример со јоните на бакарот во состав на митохондриалниот комплекс I. (8) На овој начин метформинот влијае врз експресија на гени, поттикнување на инхибицијата на процесот на оксидативна фосфорилација, што последователно води до активација АМРК, на продукција на глукоза, глуконеогенеза, респираторните механизми во митохондриите, што има реперкуси во антиканцерните и антиинфламаторните дејствувања на метформинот. На овој начин, преку различни механизми на дејство, се потврдува потенцијалната пренамена на метформин, веќе етаблираниот орален антидијабетик, за терапија во третман на определени типови на малигни пролиферативни заболувања. (9)

## Литература

1. Pryor, Rosina, and Filipe Cabreiro. "Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets." *The Biochemical journal* vol. 471,3 (2015): 307-22.
2. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566-1576



3. Kaljurand, I., Kõutt, A., Soovaäli, L. et al. (2005) Extension of the self-consistent spectrophotometric basicity scale in acetonitrile to a full span of 28 pKa units: unification of different basicity scales. *The Journal of Organic Chemistry*, 70, 1019–1028.
4. Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuhara H, Schinkel AH, Sugiyama Y., Involvement of Organic Cation Transporter 1 in Hepatic and Intestinal Distribution of Metformin, *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Aug;302(2):510-5
5. Zhou M, Xia L, Wang J. 2007. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos* 35:1956–1962
6. Dokoumetzidis, A., Macheras, P., A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System, *Int. J.Pharm.* 321 (2006) 1–11
7. Hart, T. et al. Toward Repurposing Metformin as a Precision Anti-Cancer Therapy Using Structural Systems Pharmacology. *Sci. Rep.* 6, (2016) 20441;
8. Logie L, Harthill J, Patel K, Bacon S, Hamilton DL, Macrae K, McDougall G, Wang HH, Xue L, Jiang H, Sakamoto K, Prescott AR, Rena G., Cellular responses to the metal-binding properties of metformin., *Diabetes*. 2012 Jun;61(6):1423-33
9. Pernicova I, Korbonits M., Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer, *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Mar;10(3):143-56.

