

# Prínos liečby metformínom v liekových formách s predĺženým uvoľňovaním

## Contribution of metformin therapy with extended release formulas

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Juraj Payer<sup>1</sup>, Milan Kriška<sup>2</sup>, Ján Gajdošík<sup>3</sup>, Fedor Šimko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a lekárskej farmakológie LF UK v Bratislave

<sup>3</sup>Neštatná ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch

<sup>4</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 27. 1. 2021

Prijaté po recenzii 1. 3. 2021

### Abstrakt

Metformín je perorálne podávaný bigvanid, látka znižujúca glykémiu, ktorá sa už desaťročia používa v liečbe u pacientov s diabetes mellitus 2. typu i pri prediabetu. Na rozdiel od iných bigvanidov nevedie ku laktátovej acidóze, preto sa používa v liečbe ako liek prvej línie. Má široké použitie ako v monoterapii, tak aj v kombinovanej liečbe s viacerými antidiabetikami. Ako každé liečivo má však aj svoje vedľajšie nežiaduce účinky, ktoré sú prítomné u približne 30–40 % pacientov pri liekových formách so štandardným uvoľňovaním z perorálnej formy. Ich výskyt je možné znížiť aj voľbou farmaceutických foriem lieku s pomalým uvoľňovaním. Môže to byť užitočné pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 2. typu ošetrovaným v primárnej praxi.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – liečba – liek s predĺženým uvoľňovaním – metformín

### Abstract

Metformin is an oral biguanide hypoglycemic agent, used during decades for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes. In contrary to other biguanides it does not lead to lactate acidosis, therefore used in first line treatment. It has broad range in mono-therapy, as well as in combined treatment with other anti-diabetics. As in other used treatment modalities it has side effects present in 30–40 % of patients using standard immediate released formulas. Their incidence can be lowered with use of slow release formulas. This can be helpful in the primary care management of patient with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus – extended drug release – metformin – therapy

### Úvod

Od svojho zavedenia do klinickej praxe v polovici minulého storočia si metformín našiel svoje pevné miesto v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s nadhmotnosťou a obezitou. Ak nie sú prítomné kontraindikácie k liečbe, metformín je liekom prvej voľby v tejto skupine pacientov. Táto indikácia je zakotvená aj vo všetkých odporúčaní odborných spoločností [1–3].

### Mechanizmus účinku

Metformín znižuje hladinu glukózy v plazme na viacerých úrovniach svojho pôsobenia. Znižuje tvorbu glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy.

Zvyšuje citlivosť na inzulín vo svaloch zlepšením vychytávania a využitiu glukózy na periférii, okrem toho spomaľuje absorpciu glukózy v čreve [4]. Keďže nevedie ku stimulácii uvoľnenia inzulínu, nemá významné účinky vo forme hypoglykémii. Po perorálnom podaní sa metformín absorbuje počas prechodu v gastrointestinálnej mukóze (predovšetkým v proximálnom gastrointestinálnom trakte), je závislá na saturácii a je inkompletná. Farmakokinetika absorpcie nie je preto lineárna. Pri klinických dávkach lieku sa tzv. steady state (ustálený stav) plazmatické koncentrácie dosahujú 24–48 hod (vo všeobecnosti sú < 1 µg/ml). Pri meraniach v kontrolovaných klinických štúdiách vo všeobecnosti neprekračovali 5 µg/ml

ani pri použití jeho maximálnych dávok. Akokoľvek však terapeutické hladiny sú medzi 1–2  $\mu\text{g/ml}$ . Metformín sa vylučuje nezmenený močom a nepodlieha hepatálnemu metabolizmu [5,6]. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky liečby patria hnačka, nauzea, bolesť v epigastriu, zvracanie a abdominálna bolesť [7,8]. V literatúre sa ich časť výskytu popisuje medzi 30–40 % [4,9].

### Liekové formy metformínu

Doposiaľ sa vo všeobecnosti v klinickej praxi používala iba lieková forma so štandardným uvoľňovaním (Immediate Release – IR) pri užívaní 1- až 3-krát denne v jednotlivých dávkach tabliet 500, 850 a 1 000 mg. Okrem tabliet sa v klinickej praxi používala aj prášková forma, ktorá bola navrhnutá z dôvodu veľkosti tabliet. Tieto sa ťažšie prehľadali, zvlášť staršími pacientami a u pacientov s dysfágiou.

Pri liečbe sa dosiahla väčšia kompliance liečby, a tým aj lepšia kontrola glykémie [10]. Okrem tohto dôvodu bol aj ďalší dôvod – výskyt vedľajších nežiaducich účinkov liečby metformínom zo strany gastrointestinálneho traktu, ktoré viedli ku potrebe zavedenia liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním z polymérovej matrix (eXtended Release – XR) do klinickej praxe [11].

Súčasnú dve liekové formy metformínu – IR a XR v klinickej praxi sú porovnateľné z hľadiska účinnosti, vo svojich farmakokinetických vlastnostiach sa ale významne navzájom líšia. XR-forma má vyššiu biologickú dostupnosť a predĺžený čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie ( $C_{\text{max}}$ ) po jedle v porovnaní so stavom nalačno [12]. Terapeutické okno metformínu je medzi 1 000–2 000 ng/ml [12]. Priemerná  $C_{\text{max}}$  pri IR-metformíne je 1 950 ng/ml, čo je blízko ku hornej hranici, a teda je možné ju často v steady state prekročiť. Rozpad trvá 10 hodín do dosiahnutia > 80 % pri XR-forme, na rozdiel od 30 minút do dosiahnutia 83 % pri IR-forme [12]. Tento fakt vysvetľuje rozdiel vo vyššom výskyt vedľajších nežiaducich účinkov pri liečbe metformínom pri IR-liekových formách, preto sa teda formy XR pri liečbe lepšie tolerujú [13]. Znásanlivosť liečby je významným faktorom úspešnosti liečby pri porovnateľných polčasoch liečiva [12,13].

Je všeobecne akceptované a ukazuje sa, že pomalé uvoľňovanie oproti štandardnému prináša niektoré výhody, ktoré v krátkom prehľade pripomenieme. Ich viaceré výhody môžu pomôcť praktickému lekárovi dosiahnuť lepšiu adhérenciu a kompliance pri liečbe metformínom, keďže dnes patrí do jeho armamentária ako liek prvej voľby pri DM2T. Môže mu pomôcť aj pri výskyt vedľajších účinkov liečby metformínom tak, že nemusí hneď odoslať takéhoto pacienta ku špecialistovi diabetológovi, zvlášť ak sa jedná o nekomplikovaného pacienta a stavy s prediabetom.

### Porovnanie liečby pri štandardnom a pomalom uvoľňovaní metformínu

Priamych porovnávacích štúdií týchto foriem liečby (head-to-head) u pacientov s diabetes mellitus v medi-

cíne dôkazov nie je mnoho. Porovnávacie štúdie totiž viac sledovali rozdiely v liekových formách metformínu, ale u zdravých, u ktorých rozdiely neboli významné [13]. Klinickú relevanciu majú hlavne niektoré sledované parametre: telesná hmotnosť, glykemická kontrola, inzulínová rezistencia, profil lipidov, niektoré markery, ako sú adipocytokíny, markery zápalu, či vedľajšie nežiaduce účinky liečby.

**Antropometrické ukazovatele:** Po liečbe týmito liekmi počas 6 mesiacov dochádza ku porovnateľným ukazovateľom v telesnej hmotnosti, BMI a obvodu pásu [14].

**Glykemická kontrola:** Po 3-mesačnej liečbe obe formy týchto liekov dosiahli porovnateľné zníženie  $\text{HbA}_{1c}$  a postprandiálnej glykémie. Avšak počas 6 mesiacov liečby metformín s po-malým uvoľňovaním preukázal väčší pokles  $\text{HbA}_{1c}$ , postprandiálnej glykémie i glykémie nalačno v porovnaní s východiskovými hodnotami ( $p < 0,01$ ) a v porovnaní medzi jednotlivými liekmi navzájom so štandardnou liečbou ( $p < 0,05$ ) [15].

**Inzulínová rezistencia:** Podobne ako je tomu pri kontrole glykémie, po 6 mesiacoch liečby metformínom s pomalým uvoľňovaním dochádza ku významnejšiemu poklesu indexu HOMA a plazmatickej hladiny inzulínu v porovnaní s východiskovými hodnotami ( $p < 0,01$ ) a v porovnaní navzájom so štandardnou liečbou ( $p < 0,05$ ) [16].

**Lipidový profil:** Ku významnejšiemu zníženiu hladín celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu oproti východiskovým hladinám a v porovnaní so štandardnou liekovou formou dochádza pri liečbe metformínom s predĺženým uvoľňovaním ( $p < 0,05$ ) [17]. Kým hladiny HDL-cholesterolu sa pri liečbe oboma formami nemenili, hladina triacylglycerolov klesla pri liečbe metformínom s riadeným uvoľňovaním významne ( $p < 0,05$ ) [14,17]. Tieto zmeny v lipidovom spektre môžu mať potom aj svoj vplyv na hladiny glykemických faktorov.

**Markery aterotrombózy:** Hladiny vysoko citlivého C-reaktívneho proteínu (hsCRP) a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF $\alpha$ ) i vaspínu významne poklesli ( $p < 0,05$ ), kým štandardná liečba uvedené markery štatisticky významne neovplyvňuje. Metformín s pomalým uvoľňovaním zvyšuje aj hladiny visfatínu ( $p < 0,05$ ) [14,18]. Keďže sa tento viaže na inzulínové receptory s podobnou afinitou (ale na vzdialenejšie miesta ako inzulín), môže sa potom podieľať na účinkoch zvyšujúcich jeho citlivosť [18,20].

**Vedľajšie nežiaduce účinky:** Ich výskyt bol konzistentne nižší pri liečbe metformínom s po-malým uvoľňovaním v porovnaní so štandardnou liečbou metformínom v krátkodobej liečbe 3 mesiacov ( $p < 0,05$ ) i dlhšom trvaní liečby 6 mesiacov ( $p < 0,01$ ) [14,21].

**Adhérencia ku liečbe:** Pri hodnotení pohľadu pacienta na liečbu týmito dvoma druhmi liečby metformínov (štandardné dotazníky SF-36 Health Survey a DQoL/Mod) pacienti hodnotili liečbu metformínom s pomalým uvoľňovaním z ich pohľadu ako lepšiu, čo prispievalo aj ku ich lepšej kvalite života [14,22]. V hodnotení percepcie hypoglykémie a hyperglykémie neboli refe-

rované rozdiely medzi týmito druhmi metformínovej liečby [23].

## Záver

Liekové formy metformínu s pomalým uvoľňovaním, ktoré boli pomerne nedávno zavedené do klinickej praxe [24], prinášajú niekoľko užitočných výhod pre primárnu klinickú prax [25,26]:

- možnosť podávania lieku iba 1-krát denne
- lepšia tolerabilita liečby (adherencia predstavuje významný vzostup zo 62 % na 81 %,  $p < 0,0001$ )
- významne sa tým zlepšuje účinnosť liečby
- významne klesá výskyt vedľajších nežiaducich účinkov liečby (gastrointestinálnych:  $p < 0,0001$ , negastrointestinálnych:  $p < 0,0046$ ); ich výskyt bol hnačka (1 %), dyspepsia (0,7 %), nauzea (0,6 %) a meteorizmus (0,5 %)
- zvýšená kompliance k liečbe u pacientov s diabetes mellitus, než je tomu pri konvenčných liekových formách daného lieku
- dosiahnutá významne lepšia glykemická kontrola u pacientov znižuje variabilitu ich glykémie (glykémia nalačno:  $p < 0,0020$ ,  $HbA_{1c}$ :  $p < 0,001$ )

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

## Literatúra

1. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Amer Coll Cardiol* 2019; 74(10): 1376–1414. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>>.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
3. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003; 63(18): 1879–1894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363180-00001>>.
4. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. *J Bioequivalence Bioavailab* 2011; 3(10): 233–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/jbb.1000092>>.
5. Galajda P, Mokáň M. Problematika etiopatogenézy a diagnostiky metabolického syndrómu. *Diab Obez* 2004; 4(7): 39–40.
6. Informácie dostupné z WWW: <<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/ArrowMetformintab.pdf>>.
7. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Typopress: Košice 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
8. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metabol Syndrome* 2010; 2:16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-16>>.
9. Mokáň M, Martinka E, Galajda P (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M: Martin 2008: ISBN 9788096971398.
10. Chacra AR. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. *Am J Ther* 2014; 21(3):198–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e318235f1bb>>.
11. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(12): 1797–1805. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.705829>>.
12. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. *J Bioequivalence Bioavailab* 2011; 3(10): 233–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/jbb.1000092>>.
13. Timmins P, Donahue S, Meeker J et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(7): 721–729. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544070-00004>>.
14. Derosa G, D'Angelo A, Romano D et al. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design Develop Ther* 2017; 11: 1481–1488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S131670>>.
15. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(2): 235–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x>>.
16. Derosa G, Catena G, Gaudio G et al. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial). *Cytokine* 2020; 127: 154947. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154947>>.
17. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2011; 123(1): 15–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.01.2241>>.
18. Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005; 307(5708): 366–367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1106933>>.
19. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307(5708): 426–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1097243>>. Retraction in Retraction: *Science* 2007; 318(5850): 565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.318.5850.565b>>.
20. Ruotsalainen E, Vauhkonen I, Salmeniemmi U et al. Markers of endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated in the offspring of type 2 diabetic subjects. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 271–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.021>>.
21. Schwartz S, Fonseca V, Berner B et al. Efficacy, tolerability and safety of novel once-daily XR metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 759–764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967>>.
22. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24(3): 460–467. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85047-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85047-0)>.
23. Donnelly LA, Morris AD, Pearson AR. Adherence in patients from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(4): 338–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x>>.
24. Stepensky D, Friedman M, Srour W et al. Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation. *J Control Release* 2001; 71(1): 107–115. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00374-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00374-6)>.
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
26. Standards of Medical Care in Diabetes 2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2021; 39(1): 14–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/cd21-as01>>.