proLékaře.cz | 29.3.2024

Na forme záleží – výhody metformínu s postupným uvoľňovaním

The form matters – the benefits of metformin with sustained release

Dana Prídavková, Ľudovít Šutarík, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ **MUDr. Dana Prídavková, PhD.** | danapridavkova@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 1. 9. 2020
Prijaté po recenzii 19. 10. 2020

Abstrakt
Perorálna cesta podávania liečiv je zo všetkých spôsobov liečby najprirodzenejšia. Trvalé a kontrolované dodávanie lieku umožňuje zachovanie konštantnej koncentrácie v cirkulácii, spomalené uvoľňovanie zase predlžuje čas účinku a nevystavuje pritom metabolizmus nárazovej dávke, ktorá môže byť spojená s nežiaducimi účinkami. Existuje viacero liekových modalít, z ktorých matricová forma lieku poskytuje lepšiu kompliancu pacienta ako lieky s okamžitým uvoľňovaním (OU), eliminuje jeho opakované podávanie a minimalizuje fluktuáciu hladín. Použitie hydrofóbneho nosiča spolu s hydrofilným polymérom všeobecne efektívne kontroluje iniciálne rýchle uvoľnenie vo vode vysoko rozpustných liekov, medzi ktoré patrí aj metformín hydrochlorid. Metformín (MET) ako antihyperglykemický liek prvej voľby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) celosvetovo užíva asi 120 miliónov jedincov [1]. Jeho biologický efekt závisí od viacerých premenných, ako je forma, veľkosť dávky, rozpustnosť a pod. Liekové formuly MET s predĺženým uvoľňovaním (XR) znižujú nežiaduce účinky, zlepšujú kompliancu pacienta a v konečnom dôsledku vedú k lepším glykemickým výsledkom.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – metformín hydrochlorid – predĺžené uvoľňovanie

Abstract
The oral route of administration is the most natural of all treatments. Sustained and controlled drug delivery allows a constant concentration in the circulation, while delayed release prolongs the duration of action without exposing the metabolism to a shock dose that may be associated with side effects. There are several drug modalities, of which the matrix form of the drug provides better patient compliance than immediate release (IR) drugs, eliminates repeated administration and minimizes fluctuations in levels. The use of a hydrophobic carrier in conjunction with a hydrophilic polymer generally effectively controls the initial rapid release of highly water-soluble drugs, including metformin hydrochloride. Metformin (MET) as the first-line antihyperglycemic drug in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T) is used by about 120 million individuals worldwide [1]. Its biological effect depends on several variables such as form, dose size, solubility, etc. Extended release (XR) MET formulas reduce side effects, improve patient compliance, and ultimately lead to better glycemic outcomes.

Key words: diabetes mellitus type 2 – metformin hydrochloride – prolonged release

Úvod

MET (1,1-dimetylbiguanid hydrochlorid) je efektívnym liekom s dobrým bezpečnostným profilom so širokým využitím v liečbe DM2T. Hlavným miestom farmakodynamických efektov je pečeň, posledné roky však do popredia vystupuje aj biologická úloha čreva ako dôležitého miesta ďalších účinkov, ako je napr. vplyv na zvýšenie koncentrácií inkretínov, napr. glucagon like peptid 1 (GLP1), či vplyv na zmenu črevného mikrobiómu a poolu žlčových kyselín. MET sa stal preferovaným prvolíniovým liekom v liečbe DM2T. Jeho história je spojená s rastlinou *Galega officinalis* [2], ktorá je známa aj ako *jastrabina lekárska*, bohatá na guanidín. Deriváty guanidínu boli syntetizované a niektoré boli použité v liečbe diabetu v 20. a 30. rokoch minulého storočia, ale neskôr bolo ich využitie potlačené pre toxicitu ale aj zvýšenú dostupnosť

proLékaře.cz | 29.3.2024

inzulínu. V humánnej medicíne nie je MET moderným liekom. V 40. rokoch minulého storočia bolo vyvinuté antimalarikum na báze guanidínu, u ktorého boli popísané účinky aj na zníženie glykémie [3,4]. Vývoj ďalších liečiv na báze guanidínu priniesol objav MET, ktorý bol vtedy nápomocný nielen pri liečbe malárie, ale aj pri liečbe chrípky [5]. S využitím metformín hydrochloridu ako lieku proti chrípke (preparát Flumamine) bola prítomná aj tendencia lieku znižovať glykémiu u niektorých pacientov [6,7]. Túto črtu využil francúzsky lekár Jean Sterne, ktorý prvý uviedol MET do liečby diabetu v roku 1957. MET sa však venovala menšia pozornosť ako fenforminu a buforminu, ktoré boli v znižovaní glykémie účinnejšie. Neskôr, v 70. rokoch bolo ich používanie prerušené pre vysoké riziko vzniku laktátovej acidózy [8]. MET sa tak, aj napriek zjavným odlišnostiam oproti iným biguanidom, neprávom dočasne znížila reputácia bezpečného lieku.

Klinické benefity metformínu

Klinické benefity MET sú dlhodobo známe. Je to etablovaný inzulínový senzitizér, zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na pôsobenie inzulínu, znižuje glukoneogenézu v pečeni, znižuje bazálne a postprandiálne glykémie približne o 25 % [9]. Schopnosť MET znížiť inzulínovú rezistenciu (IR), pôsobiť na hyperglykémiu bez prírastku na hmotnosti alebo zvýšeného rizika hypoglykémie spôsobila jeho znovuzavedenie do liečby v USA v roku 1994 [10]. Jeho kardiovaskulárne (KV) benefity z dlhodobo trvajúceho hľadiska boli zohľadnené v štúdii UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) v roku 1998, ktorá poskytla nové dôkazy o prospešnosti využívania tohto lieku ako iniciálnej liečby v manažmente hyperglykémie u pacientov s DM2T. MET sa stal viac ako 60 rokov po jeho uvedení do liečby diabetu najviac predpisovaným preparátom na zníženie glykémie s potenciálom ďalších terapeutických implikácií [11] a jeho používanie je zahrnuté do aktuálnych medzinárodných odporúčaní liečby, vrátane American Diabetes Association (ADA) a European Association for the Study of Diabetes (EASD) [12,13]. Doposiaľ najväčšiu metaanalýzu liečiv používaných v liečbe DM2T priniesol pred pár mesiacmi Tsapal et al. Využili pri nej údaje z niekoľkých databáz, zhodnotili 453 štúdií zaoberajúcich sa 21 antidiabetickými liekmi z 9 liekových tried. Liečebné intervencie zahŕňali monoterapiu (134 štúdií), liečbu s pridaním k MET (296 štúdií) a porovnanie monoterapie vs pridanie liečby k MET (23 štúdií). Podávanie inzulínu a receptorového agonistu glucagon-like peptidu 1 (GLP1 RA) pridaných k MET preukázalo najväčšiu redukciu hladiny glykozylovaného hemoglobínu ($GHbA_1$). U pacientov s nízkym KV-rizikom, ktorí dostávali MET ako základnú liečbu, neboli pozorované významné odlišnosti medzi typom liečby, mortalitou a vaskulárnymi výsledkami. U pacientov so zvýšeným KV-rizikom, ktorí dostávali ako základnú liečbu MET (21 štúdií), perorálny semaglutid, empagliflozín, liraglutid, exenatid s predĺženým účinkom a dapagliflozín, však bola redukovaná mortalita zo všetkých príčin [14].

Sú známe výsledky observačných štúdií, ktoré preukázali redukciu úmrtí u pacientov liečených MET pri bakteriálnych ochoreniach a sepse (OR 0,59; 95% CI 0,43–0,79; P = 0,001) [15]. Posledné mesiace však rezonujú aj výsledky viacerých klinických štúdií a pozorovaní, ktoré sa zaoberajú priebehom infekcie SARS-COVID 19 (SARS-CoV-2) u pacientov s DM2T [16–19].Cytokínová búrka má pri tejto infekcii kruciálnu úlohu v zlej prognóze infikovaných pacientov [20]. Vzhľadom na to, že MET preukazuje niektoré protizápalové účinky [21], uvažuje sa o priaznivom efekte tohto lieku na priebeh infekcie u hospitalizovaných pacientov s DM2T nad rámec jeho účinkov na kontrolu glykémie [22]. Zaujímavé dáta priniesla štúdia z Minnesotskej univerzity, ktorá retrospektívne hodnotila databázové údaje u 6 256 jedincov prijatých s infekciou SARS CoV-2, ktorí mali DM2T a obezitu (53 % ženy, primerný vek 75 rokov). Zistili, že liečba MET bola asociovaná so znížením úmrtnosti u žien, bez signifikantnej redukcie úmrtnosti u mužov. Protektívny efekt MET sa prisudzuje zníženiu hladín inflamačných látok, ako je tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNFalfa), interleukin 6 (IL6) a zrejme aj interleukin 10 (IL10) [16].

Nežiaduce efekty metformínu

Napriek tomu, že MET je ústredným liekom v terapeutických intervenciách a najviac predpisovaným liekom v liečbe DM2T, jeho benefity sa strácajú pre nežiaduce účinky. Približne 25–30 % pacientov užívajúcich MET udáva gastrointestinálne (GI) ťažkosti [23,24]. Vyskytnúť sa môže aj hrudný diskomfort, bolesti hlavy, zvýšené potenie, hypoglykémie, slabosť alebo rinitída, či zníženie hladiny vitamínu B_{12} asociované s dlhotrvajúcou liečbou [25].

Incidencia laktátovej acidózy (LA) je nízka, asi 4,3 prípadu na 100 tis. paciento-rokov. Výskyt LA u DM2T vyvoláva obavy, pretože úmrtnosť na túto komplikáciu je vysoká (asi 50 %), hoci súčasné chápanie je zaťažené minulými skúsenosťami s výskytom LA pri používaní fenformínu, ktorý sa už nepoužíva. V databázovej štúdii, ktorá zahŕňala viac ako 77 tis. pacientov exponovaných liečbe MET bolo zaznamenaných 35 prípadov LA, t. j. 10,37 na 100 tis. paciento-rokov (95% CI 7,22–14,42), z ktorých žiadna nebola fatálna a 23 z nich bolo spojených s komorbiditou. Nenašli sa signifikantné odlišnosti v incidencii LA v skupinách s redukovanou glomerulovou filtráciou od ľahkej až po závažnú poruchu na 100 tis. paciento-rokov [26]. Rizikové faktory pre vznik LA zahŕňajú renálne a hepatálne poškodenie starších pacientov, operačné výkony, hypoxiu a alkoholizmus [27]. Špecifické liekové interakcie tiež môžu prispieť k riziku vývoja LA. Môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na užívanie bupropionu, inhibítorov karboanhydrázy, cefalexinu, cimetidínu, dolutegraviru, etanolu, glykopyrolátu, jódových kontrastných látok, lamotriginu, ranolazinu a topiramátu. Niektoré liekové interakcie môžu prispieť k zvýšenému hypoglykemickému efektu, napr. androgény, kyselina alfalipoová, salicyláty, inhibítory selek-

proLékaře.cz | 29.3.2024

tívneho vychytávania serotonínu, chinolóny, prothionamid, pegvisomant a pod. Preto je pacientov liečených MET a touto konkominantnou liečbou potrebné monitorovať [28].

Vo výskyte nežiaducich účinkov existujú interindividuálne rozdiely, podobne ako to je v prípade jeho účinnosti, glykemická odpoveď na MET je modifikovaná vplyvom genetickej variability [29]. Existujú značné rozdiely v odpovedi na liečbu MET, od zlepšenia hladín $GHbA_1$ (až o 4 %), po odhady asi 35% zlyhania v dosiahnutí glykemického cieľa (hladina $GHbA_1$ < 7 %). Tieto premenné v účinnosti MET jasne naznačujú implikáciu individuálnych genetických vplyvov. Genetické variácie v niektorých transportéroch liekov môžu dramaticky zmeniť farmakokinetiku a farmakodynamiku mnohých liekov. Štúdie uskutočňované v rôznych populačných skupinách naznačujú, že genetické polymorfizmy transportérov môžu ovplyvňovať odpovede MET. Vo vzťahu k liečbe MET sú zatiaľ najviac preštudované varianty génov, ktoré majú vzťah ku farmakokinetike. Konkrétne ide o gény kódujúce organický katiónový transportér 1 a 2 (OCT1, OCT2) a multidrug and toxin extrusion (MATE1), ktoré sa podieľajú na transporte metformínu do buniek pečene a obličkových tubulov, ako aj na transporte metformínu z obličiek do moču. Varianty týchto génov boli spojené so zníženou aj so zvýšenou odpoveďou na metformín v závislosti od lokalizácie transportéra a vplyvu polymorfizmu na jeho funkciu [30]. Vo výslednom efekte akejkoľvek liečby je teda potrebné zohľadniť značný počet faktorov, ktoré vplývajú na výskyt nežiaducich účinkov aj v rámci liekových interakcií. Napríklad, keď zoberieme len genetické polymorfizmy 3 enzýmov metabolizujúcich lieky – cytochróm P450 2C9 (CYP2C9), CYP2C19 a CYP2D6, 15 % zo všetkých nežiaducich efektov liečby je len na základe liekových interakcií a 19 % na základe liek-liek-genetických interakcií. Začlenenie týchto genetických variánt zvýši počet predikovaných klinicky kritických liekových interakcií približne o 51 %. Vzhľadom na veľké množstvo génov zahrnutých do metabolizmu a transportu liekov je genetická variabilita dôležitým faktorom pri vývoji nežiadúcich účinkov liečby [31].

Mechanizmus nežiaducich gastrointestinálnych účinkov

Mechanizmus vzniku GI obtiaží nie je celkom jasný. Existujú hypotézy, ktoré pracujú s problematikou stimulácie intestinálnej produkcie serotonínu, s alteráciou metabolizmu inkretínov a glukózy, malabsorpciou žlčových kyselín. Bolo tiež dokázané, že štruktúra MET má čiastočnú podobnosť so selektívnymi agonistami 5-hydroxytryptamínového receptora 5-HT3. Uvoľnenie serotonínu (5-hydroxytryptamínu; 5-HT) z čreva sa prejaví nauzeou, vracaním a hnačkou, ktoré sú podobné tým, ktoré vídavame pri intolerancii MET. Teda za jedným mechanizmom, ktorý je spojený s GI-intoleranciou indukovanou MET, môžu byť zmeny v transporte serotonínu, alebo aj v priamom serotonergnom účinku MET. V štúdiách, kde bola vykonávaná duodenálna biopsia u pacientov, ktorý predtým neužívali MET, sa preukázalo, že MET je schopný stimulovať uvoľňovanie serotonínu z enterochromafínnych buniek. Vrcholové hodnoty sekrécie 5-HT boli pozorované 10–15 minút po expozícii s návratom na pôvodné hodnoty po 25 minútach. Tento efekt nebol sprostredkovaný cez 5-HT3 receptor, pretože odpoveď sa nezmenila v prípade inhibície receptora. MET teda indukoval uvoľňovanie 5-HT zo sliznice duodena nezávisle od 5-HT3 receptora prostredníctvom neuronálnych a nonneuronálnych mechanizmov [32]. Je možné postulovať, že vychytávanie MET cestou serotonínového transportéra (SERT) alebo OCT1 vedie k zníženiu transportu serotonínu s následnými vedľajšími účinkami na GI-trakt [33]. Pool žlčových kyselín v čreve sa takisto zvyšuje pôsobením MET, najmä prostredníctvom zníženej absorpcie v ileu. Prerušenie enterohepatálneho obehu žlčových solí má ponteciálny dopad na homeostázu cholesterolu, glykémie a enteroendokrinné funkcie. To by tiež mohlo byť zodpovedné za intoleranciu MET prostredníctvom indukcie zmien v mikrobióme. Navyše, alterácia absorpcie žlčových kyselín môže viesť k zvýšeniu sekrécie GLP1, čo sa pozoruje aj pri podávaní sekvestrantov žlčových kyselín, ako je napr. kolesevelam [34]. Absorpcia žlčových kyselín v jejune je koncentračne dependentný a pasívny proces, zatiaľčo absorpcia v ileu je proces aktívny [35]. Pripúšťa sa tiež osmotický efekt, ktorý vyvolá rastúca koncentrácia žlčových kyselín v ileu s vyvolaním hnačky [36].

Farmakodynamika

METsa podáva vo forme hydrochloridovej soli, v tabletkovej forme. Vo fyziologickom pH sa vyskytuje ako hydrofilná látka, ktorá má nízku rozpustnosť v tukoch, teda rýchla pasívna difúzia cez bunkové membrány je nepravdepodobná [37]. Absorpcia okamžite sa uvoľňujúcich formúl MET prebieha v tenkom čreve, so zanedbateľnou absorpciou v žalúdku alebo hrubom čreve [37]. Biologická dostupnosť perorálne podaného lieku je asi 40–60 % [37]. GI-absorpcia je úplná približne po 6 hodinách od užitia. Medzi podanou dávkou a relatívnou absorpciou pri použití terapeutických dávok (0,5–1,5 g) je inverzný vzťah, čo naznačuje zapojenie aktívnych saturačných absorpčných procesov [38]. Absorpcia je ovplyvnená motilitou žalúdka a môže ju redukovať strava s vysokým obsahom tuku [37].

MET je transportovaný do pečene z čreva cez portálnu vénu a vstupuje do hepatocytov prostredníctvom OCT1, v pečeni dosahuje koncentrácie asi 10-násobne vyššie ako v plazme [37]. To je v súlade so súčasnou koncepciou antihyperglykemického efektu MET prostredníctvom supresie glukoneogenézy a hepatálnej produkcie glukózy [39]. MET, ktorý sa neabsorbuje, sa hromadí v mukóze čreva v koncentráciách asi 300-násobne vyšších ako v plazme a je napokon vylúčený stolicou [40]. Absorbovaný metformín cirkuluje v plazme a je eliminovaný obličkami [41]. Plazmatický polčas metformín hydrochloridu je 1,5–4,9 hodiny. Vzhľadom na to sa ukazujú ako efektívne dávkovacie režimy, ktoré zahŕňajú podávanie

proLékaře.cz | 29.3.2024

lieku 2- až 5-krát za deň. Multiplicitné dávky však vedú k zhoršeniu kompliancie pacienta, k potenciálnym vedľajším efektom a nebezpečenstvu predávkovania. Preto sa ukázala potreba vyvinúť formulu lieku, ktorá by zabezpečila jeho predĺžené uvoľňovanie [38].

MET vstupuje a vystupuje z buniek prostredníctvom vyššie spomenutých transportných systémov. Substráty liečiva vstupujú do polarizovaných buniek exkrečných orgánov na krvnom póle pomocou OCT, MATE zase zaisťujú eflux prenášaných látok na apikálnom póle [42]. To vedie k ustálenej koncentrácii MET vnútri buniek, ktorá závisí aj od množstva, aktivity transportérov, ale aj plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia MET v jejune dosahuje vrcholové hodnoty okolo 500 µg/g, čo je 30- až 300-krát viac, ako sú plazmatické koncentrácie [40]. Keď sa podá MET intravenózne, dochádza k jeho rýchlej renálnej eliminácii s malou alebo žiadnou detekciou v stolici [43].

Liekové formy metformínu

Metformínchlorid má veľmi dobrú rozpustnosť vo vode (> 300 mg/ml pri 25 °C), čo prináša problémy s počiatočným rýchlym uvoľnením liečiva, pričom problematická je aj relatívne vysoká dávka liečiva. Systém riadeného uvoľňovania lieku je vo farmaceutickej technológii živá a aktuálna téma a je predmetom záujmu farmaceutických technológov, o čom svedčia experimentálne štúdie mnohých autorov [44]. Konvenčné formy liekov majú niekoľko limitácií (nedostatočná kompliancia pacienta, zabúdanie užitia dávky, zvýšenie rizika toxicity pri liekovej polypragmázii a pod), ktoré je možné riešiť modifikáciou ich formy, a to vývojom bezpečných foriem s dlhším biologickým polčasom. Ideálne kontrolované podávanie lieku znamená doručenie lieku lokálne alebo systémovo špecifickou rýchlosťou v špecifikovanom čase, s minimom fluktuácií plazmatických koncentrácií, s redukciou toxicity a s maximom účinnosti. Závislosť rýchlosti uvoľňovania liečiva od množstva polyméru je v technológii známa [44].

Tablety s predĺženým uvoľňovaním predstavujú formu liečiva vyrobeného špeciálnymi postupmi, ktoré sú schopné usmerňovať jeho uvoľňovanie a absorpciu z GI-traktu. V tzv. matricovom type tablety s riadeným uvoľňovaním je základná látka rozložená v istom objeme polyméru, ktorý sa v bežnom prostredí nerozpúšťa, liečivo sa uvoľňuje difúziou a postupným rozpúšťaním. Môžeme sa stretnúť s rôznymi označeniami tohto typu liekovej formy, ako napr. prolonged release, alebo extended release. Formy s predĺženým účinkom zabezpečujú kontinuálne uvoľňovanie lieku na špecifickom mieste, v stanovenom čase a stanovenou rýchlosťou. Cieľom je, ako naznačuje názov, zabezpečiť predĺženie trvania účinku a poskytnúť čo najväčšiu kompliancu pacienta.

Kritériá liekov pre označenie lieku s postupným uvoľňovaním musia spĺňať niekoľko charakteristík, ako je optimálny biologický polčas, vysoký terapeutický index, malá dávka lieku, optimálne charakteristiky absorpcie, rozpustnosti, absorpčného okna a efektu prvého prechodu [45]. Biologický polčas je čas, za ktorý koncentrácia látky v plazme klesne na polovicu ustáleného stavu (tzv. plazmový polčas). Vzťah medzi biologickým a plazmovým polčasom látky môže byť zložitý, pretože tu zohrávajú úlohu aj iné faktory, ako je akumulácia v tkanivách, aktívne metabolity a receptorové interakcie.

Kritériá liečiva s postupným uvoľňovaním

Ak má liečivo biologický polčas < 2 hodiny, dávka lieku môže obsahovať neúnosne veľké množstvo liečiva. Ak je ale eliminačný polčas okolo 8 hodín a viac, je to čas postačujúci na podanie konvenčných dávok a formy s predĺženým uvoľňovaním zvyčajne nie sú potrebné. Ideálne je, ak je biologický polčas liečiva 3–4 hodiny. Lieky s nízkym terapeutickým indexom nie sú vhodné pre formuly s postupným uvoľňovaním, pretože pri systémovom zlyhaní môže dôjsť k dumpingu dávky s fatálnymi následkami, napr. pri digitoxine. Ak je dávka v konvenčnej podobne vysoká, vhodnosť lieku ako kandidáta na postupne sa uvoľňujúcu formu je neistá. Je to najmä preto, lebo veľkosť jednotlivej dávky postupne uvoľňujúcej sa formuly by bola príliš vysoká na to, aby sa dala bez problémov podať. Pri vývoji tejto špeciálnej formy lieku sú potrebné aj žiaduce parametre absorpcie a rozpustnosti. Absorpcia vo vode zle rozpustných liekov je často limitovaná rýchlosťou rozpúšťania. Inkorporácia takýchto zlúčením do foriem s postupným uvoľnením je nerealistická a môže znižovať celkovú schopnosť absorpcie. Niektoré lieky podané perorálne sa absorbujú len v špecifickej časti GI-traktu, táto časť sa označuje aj ako tzv. absorpčné okno. Lieky, ktoré majú toto absorpčné okno, ako je napr. fluorouracil, tiazidové diuretiká a pod, nie sú vhodné na formu lieku s predĺženým uvoľňovaním. Efekt tejto špecifickej liečby je sťažený aj u liečiv, ktoré sú charakteristické rozsiahlym efektom prvého prechodu pečeňou [45]. Forma metformín hydrochloridu s predĺženým účinkom sa vyvinula použitím hydrofóbnych a hydrofilných polymérov, pričom práve forma matrixu tablety predstavuje želateľný profil pre uvoľňovanie lieku. Granulácie vzniknuté tavením sú pre kontrolu uvoľňovania vo vode vysoko rozpustných liekov (ako je aj metformín hydrochlorid) viac efektívne ako priama kompresia [38]. Pri granulácii tavením sa samoemulgujúce formácie transformujú na pevné samoemulgujúce granule začlenením do taviteľného spojiva, na ktoré sa adsorbuje kvapalná formácia [46].

Metformín XR a štúdie

V štúdii Derosu et al bolo zaradených 253 jedincov kaukazoidnej populácie s DM2T nedostatočne kontrolovaných diétou, s $GHbA_1$ 7,0–8,5 %, pacienti boli randomizovaní do skupín, jedna časť užívala metformín s OU, druhá meformin XR. Po 6 mesiacoch liečby na maximálne tolerovanej dávke bola spotreba liečiva v prípade OU formy 2 000 ± 1 000 mg/deň a v prípade XR formy 1 000 ± 500 mg/deň. Došlo k podobnému zníženiu telesnej hmotnosti a body mass indexu (BMI), skupina pacientov užívajúcich metformín XR však mala

proLékaře.cz | 29.3.2024

lepšie glykemické výsledky, došlo i k zníženiu inzulínovej rezistencie vyjadrenej Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) a glykémie nalačno. Priaznivý efekt v takto liečenej skupine sa prejavil aj na lipidograme, došlo k zníženiu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (low density lipoprotein cholesterol), pozorovalo sa tiež zníženie hladín TNF-alfa, hsCRP (high-sensitive C reactive protein) a vaspínu, ale aj vzostup hladiny visfatínu [47].

V škótskej retrospektívnej observačnej štúdii u pacientov s DM2T na liečbe metformínom XR sa preukázala celkovo vyššia adherencia k liečbe (80 %) oproti pacientom na liečbe metformínom s OU (72 %), p = 0,0026. U pacientov, u ktorých bola zmenená liečba z metformínu s OU na metformín XR, sa adherencia k liečbe zvýšila zo 62 % na 81 %, p < 0,0001, čo bolo asociované aj s redukciou hladiny $GHbA1_c$ z 9,1 na 8,4 %, p = 0,0739 [48].

Podobná prospektívna 24 týždňov trvajúca štúdia u pacientov s DM2T, ktorí užívali metformín s OU v monoterapii alebo v kombinácii s inými antidiabetikami a následne došlo k zmene formy z OU na XR formu, s titráciou dávok od 500 mg po 2 000 mg/deň, preukázala, že 77 % pacientov, ktorým bola podávaná táto liečba, nemalo žiadne gastrointestinálne vedľajšie účinky a 83 % preferovalo túto formu liečby na konci štúdie [49].

Pred niekoľkými rokmi českí kolegovia uverejnili výsledky štúdie so 314 pacientami s DM2T, ktorých rozdelili na skupinu užívajúcu štandardnú formu metformínu s OU a skupinu užívajúcu XR formu s postupným uvoľňovaním. Štúdia preukázala u oboch liekových foriem porovnateľnú účinnosť na glykémiu nalačno, aj po jedle, aj na hodnotu $GHbA_1$. V sledovaných nežiaducich účinkoch bol pozorovaný štatisticky významný (α = 0,05 %) pokles výskytu hnačiek (o 6,49 %) a kŕčov brucha (o 4,23 %) práve u formy s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s formou s okamžitým uvoľňovaním. V skupine pacientov užívajúcich XR formu metformínu bolo o 9 % menej pacientov s viac ako jedným nežiaducim účinkom oproti druhej skupine [9]. Na odlišné koncentrácie metformínu v závislosti od podanej formy liečiva (okamžité vs predĺžené uvoľňovanie) poukazuje aj štúdia Idkaideka et al (graf).

Záver

Liečba MET, okrem zdravého životného štýlu, je kľúčovým faktorom v liečbe diabetu. Napriek početným benefitom, ktoré táto liečba prináša, sme konfrontovaní aj s nežiaducimi účinkami najmä na zažívací trakt, v ktorom zohráva svoju úlohu serotonín, žlčové kyseliny, či zmena mikrobiómu čreva. Dynamické trendy vo farmaceutických technológiách priniesli pokrokové riešenia podávania liekov s predĺženým účinkom, ktoré sú etablované aj v iných odboroch medicíny. Podávanie MET s predĺženým účinkom u časti pacientov eliminuje nežiaduce účinky lieku na zažívací trakt pri rovnakom alebo zlepšenom dopade na glykemické výsledky, ku ktorým prispieva i zlepšenie kompliancie pacienta.

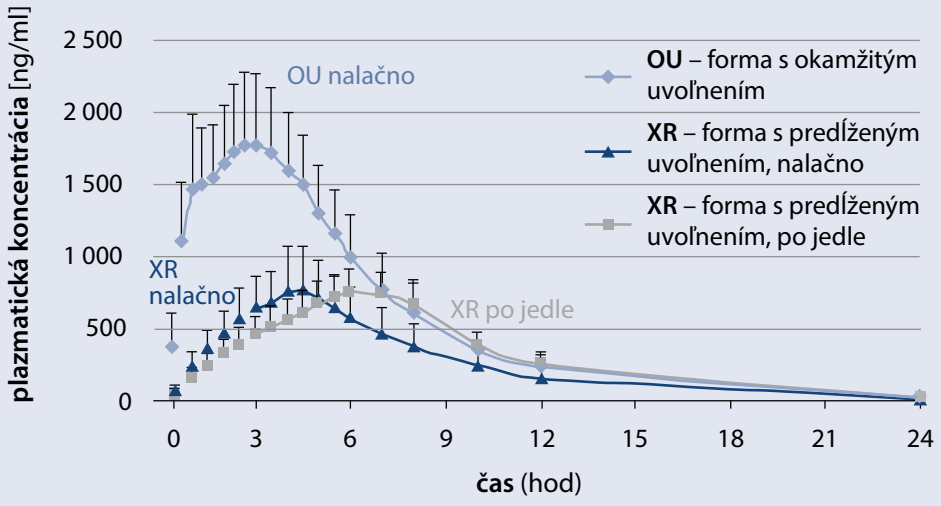
Literatúra

1. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012; 122(6): 253–270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20110386>.

2. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. Diabetes Care 1989; 12(8): 553–564. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>.

3. Curd FH, Davey DG, Rose FL. Studies on synthetic antimalarial drugs. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. Ann Trop Med Parasitol 1945; 39: 208–216.

Graf | Rozdielne koncentrácie metformínu v závislosti od podanej formy liečiva (s okamžitým uvoľnením vs formy s predĺženým uvoľnením). Vzorky na stanovenie plazmatickej koncentrácie boli odobraté 24 hodín po podaní lieku. Upravené podľa [50]



Priemerné koncentrácie metforminu v ng/ml po podaní dávky 1 000 mg v tablete s okamžitým uvoľnením a po podaní dávky 750 mg s predĺženým uvoľnovaním 78 zdravým dobrovoľníkom.

proLékaře.cz | 29.3.2024

4. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. Drugs 1999; 58(Suppl 1): 31–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495–199958001–00009>.

5. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. Diab Vasc Dis Res 2008; 5(3): 157–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.027>.

6. Pasik C. Diabetes and the biguanides: the mystery of each. In: Pasik C (ed) Glucophage: serving diabetology for 40 years. Groupe Lipha: Lyon 1997.

7. Garcia EY. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. J Philippine Med Assoc 1950; 26(7): 287–293.

8. Kolata GB. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? Science 1979; 203(4385): 1094–1096. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.orG/10.1126/science.424735>.

9. Karen I, Svačina Š, Lžičařová B et al. Bezpečnostní profil XR formy metforminu v porovnání se standardní formou u pacientů s diabetem mellitus 2. typu v ČR. Practicus (Praha) 2013; 12(2): 18–24. Dostupné z WWW: <https://ceeor.com/storage/app/media/Publications/Research/Metforminy.pdf>.

10. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. Diabetes Metab 2011; 37(2): 90–96. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.11.002>.

11. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia 2017; 60(9): 1566–1576. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–017–4318-z>.

12. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020.* Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S98-S110. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S009>.

13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63(2): 221–228. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125–019–05039-w>.

14. Tsapas A, Avgerinos I. Karagiannis T et al. Comparative Effectiveness of Glucose Lowering Drugs for Type 2 Diabetes a Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2020; 173(4): 278–286. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/M20–0864>.

15. Liang H., Ding X., Li L et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Crit Care 2019; 23(1): 50. Dostupné z DOI: <https://10.1186/s13054–019–2346–4>.

16. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19. medRxiv. 2020; 28. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>.

17. Kumar Singh A., Singh R. Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19? Diabetes Res Clin Pract 2020; 165. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108268>.

18. Chen Y, Yang D, Cheng B et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. Diabetes Care 2020; 43(7): 1399–1407. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20–0660>.

19. Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. Am J Trop Med Hyg 2020; 103(1): 69–72. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20–0375>.

20. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2020; 318(5): E736–E741. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.

21. Cameron AR, Morrison VL, Levin D et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. Circ Res 2016; 119(5): 652–665. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>.

22. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? Diabetes Ther 2020; 11(6): 1–3. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–020–00830–0>.

23. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. Diabetes 2015; 64(5): 1786–1793. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db14–1388>.

24. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. Drug Des Devel Ther 2017; 11: 2421–2429. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S141675>.

25. [American Diabetes Association]. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* Diabetes Care. 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S008>.

26. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S et al. Incidence of Lactic Acidosis in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Renal Impairment Treated With Metformin: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Care 2014; 37(8): 2291–2295. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14–0464>.

27. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC et al. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. Oncotarget 2018; 9(4): 5416–5423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23387>.

28. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. [Updated 2020 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing: Treasure Island (FL) 2020. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>.

29. Zhou K, Donnelly L, Yang J, et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(6): 481–487. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(14)70050–6>.

30. Tkáč I. Farmakogenetické aspekty liečby orálnymi antidiabetikami. Vnitr Lek 2012; 58(7–8): 97–100.

31. Malki MA, Pearson ER. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. Pharmacogenomics J 2020; 20(3): 355–366. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397–019–0122–0>.

32. Cubeddu LX, Bonisch H, Gothert M et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT 3 receptors. Naunyn-Schmiedebergs Arc Pharmacol 2000; 361(1): 85–91. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002109900152>.

33. Yee SW, Lin L, Merski M et al. Prediction and validation of enzyme and transporter off-targets for metformin. J Pharmacokinet Pharmacodynam 2015; 42(5): 463–475. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10928–015–9436-y>.

34. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia 2016; 59(3–4): 426–435. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–015–3844–9>.

35. Carter D, Howlett HCS, Wiernsperger N et al. Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum. Diab Obes Metabol 2003; 5(2): 120–125. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463–1326.2003.00252.x>.

36. Scarpello JHB, Hodgson E, Howlett HCS. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. Diab Med 1998; 158(8): 651–656. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096–9136(199808)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A>.

37. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 2011; 50(2): 81–98. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11534750–000000000–00000<.

38. Nanjwade BS, Mhase SR, Manvi FV. Formulation of Extended-Release Metformin Hydrochloride Matrix Tablets. Trop J Pharm Res 2011; 10(4): 375–383. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v10i4.2>.

39. Gruszka A. New insight into the mechanisms of the anti-hyperglycemic action of metformin. Br J Med Med Res 2015; 13(1): 1–9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.9734/BJMMR/2016/23354>.

40. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. Diabetologia 2008; 51(8): 1552–1553. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–008–1053–5>.

41. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 1996; 30(5): 359–371. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088–199630050–00003>.

42. Terada T, Inui K. Physiological and pharmacokinetic roles of H+/organic cation antiporters (MATE/SLC47A). Biochem Pharmacol 2008; 75(9): 1689–1696. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.12.008>.

43. 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>.

proLékaře.cz | 29.3.2024

44. Vladovičová B, Kormanová V, Vítková M et al. Technológia tabliet s riadeným uvoľňovaním s obsahom veľmi dobre rozpustných liečiv. Čes Slov Farm 2010; 58(4): 179–185.

45. Jaimini M, Kothari A. Sustained release matrix type drug delivery system: a review. J Drug Deliv Ther 2012; 2(6): 142–148. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.22270/jddt.v2i6.340>.

46. Singh B, Beg S, Khurana RK et al. Recent Advances in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2014; 31(2): 121–185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014008502>.

47. 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 Des Devel Ther 2017; 11:1481–1488. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S131670>.

48. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred 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>.

49. 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 Metab Syndr 2010; 2: 16. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1186/1758–5996–2-16>

50. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. J Bioequiv Availab 2011; 3: 233–235. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/JBB.1000092>.



Program

Jaroslav FÁBRY
Aktuálny stav zavádzania nových technológií v diabetológii

Miriam KURICOVÁ
Cesta k cieľovej glykémii

Martina MERČIAKOVÁ
Začíname s DEXCOM G6

Jan ŠOUPAL
Uzavřený okruh: Od teorie ke klinické praxi

Zdeněk ŠUMNÍK
Nahradí technologie CGM osobní glukometry?

Viac na
AMEDI.SK

Generálny partner
IMPORT.SK