

# Indikujeme metformín správne?

Z. Némethyová

## Súhrn

Metformín sa podľa všetkých v súčasnosti platných svetových, európskych aj slovenských odporúčaní považuje u diabetikov 2. typu za liek prvej voľby, samozrejme rešpektujúc jeho kontraindikácie a prípadnú intoleranciu pacientom. Metformín sa úspešne využíva v klinickej praxi viac ako 55 rokov napriek tomu, že mechanizmus jeho účinku stále nie je presne známy. Preskripcia metformínu na Slovensku síce v priebehu posledných rokov postupne mierne narastá, avšak stále sa nejaví ako dostatočná. Klinická prax ukazuje, že pri preskripcii klasického metformínu (metformínu IR) volíme nižšie dávkovanie, väčšinou neodporúčame ani dennú definovanú dávku, ktorá je 2 000 mg a už takmer vôbec neindikujeme maximálnu dennú dávku, tj. 3 000 mg. U väčšiny pacientov vieme vyššími dávkami metformínu zaistiť lepšiu metabolickú kompenzáciu bez zhoršenia tolerance účinnej látky. Pritom netreba zabúdať ani na dokázané priaznivé paraglykemické účinky metformínu, predovšetkým z hľadiska prevencie kardiovaskulárneho rizika. V štúdií UKPDS, ktorá potvrdila kardiovaskulárnu protektivitu metformínu, bola priemerná denná dávka metformínu 2 550 mg. Na Slovensku sa dávka metformínu 2 000 mg prekračuje len veľmi zriedkavo. Priemerná denná dávka metformínu v SR je približne len okolo 1 500 až 1 700 mg. Metformín je dnes jediným orálnym antidiabetikom s dokázanou kardiovaskulárnou protektivitou. Možno konštatovať, že stále máme rezervy v predpisovaní metformínu vo včasných fázach diabetes mellitus 2. typu, ale najmä v jeho adekvátnom dávkovaní, odporúčaní, dennej definovanej dávky a samozrejme aj maximálnej dennej dávky.

## Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – metformín – denná definovaná dávka

## Summary

**Indicates metformin correct?** Metformin represents a first line treatment for diabetic patients according to currently valid global, European and Slovak recommendations, taking into account its contraindications and possible intolerance by patients. Metformin has been successfully used in clinical practice for over 55 years, although the mechanism of its action is not yet clearly understood. Although prescription of metformin has increased gradually in Slovakia in recent years, it does not seem to be sufficient. Clinical practice shows that for the prescription of standard metformin (metformin IR) we select a lower dosing: usually we do not recommend the daily defined dose which is 2,000 mg, and we do not indicate the maximum daily dose at all, i.e. 3,000 mg. We are able to ensure better metabolic control with higher doses of metformin without worsening the effective dose tolerance in most patients. Nevertheless, it is necessary to take into account the proven beneficial paraglycaemic effects of metformin, especially in terms of cardiovascular risk prevention. In the UKPDS study which confirmed the cardiovascular protectivity of metformin, the average daily dose of the metformin was 2,550 mg. The dose of 2,000 mg of metformin is exceeded very rarely in Slovakia. The average daily dose of metformin in the SR is approximately only 1,500 to 1,700 mg. Metformin is currently the only oral anti-diabetic drug with proven cardiovascular protectivity. It can be concluded that we still have some reserves in prescribing metformin in the early stages of type 2 diabetes mellitus, especially regarding its proper dosing, recommendations for the daily defined doses, and, of course, the maximum daily dose.

## Keywords

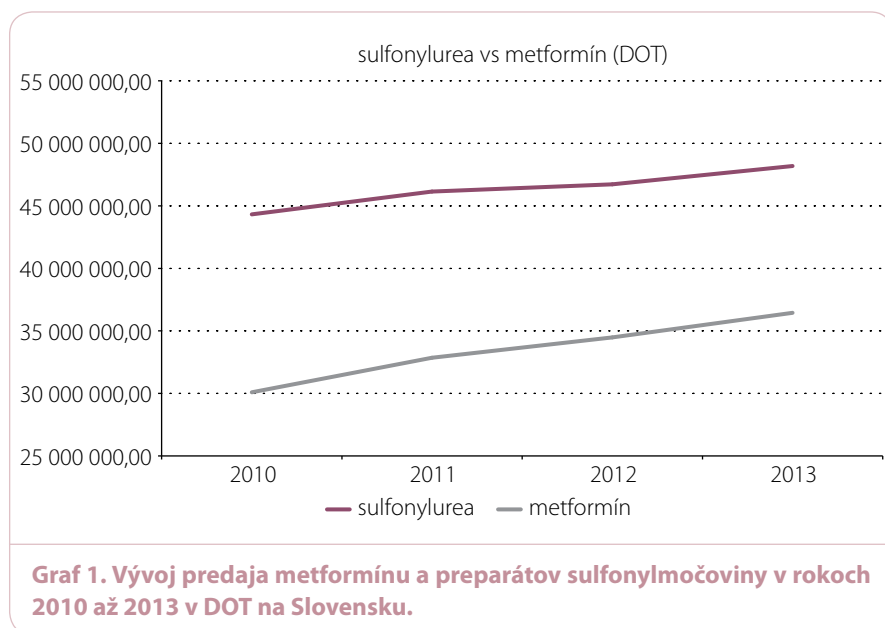
type 2 diabetes mellitus – metformin – defined daily dose

Metformín sa podľa všetkých v súčasnosti platných svetových, európskych aj slovenských odporúčaní považuje jednoznačne za liek prvej voľby v liečbe diabetes mellitus 2. typu, samozrejme rešpektujúc jeho kontraindikácie a prípadnú intoleranciu pacientom [1–4]. Metformín má predstavovať trvalú základnú liečbu v priebehu trvania diabetes mellitus 2. typu, na začiatku ochorenia v monoterapii, alebo v neskorších fázach ochorenia v kombinácii s inými orálnymi antidiabetikami, alebo v kombinácii s inzulínom [1–4]. Metformín sa

úspešne používa v klinickej praxi viac ako 55 rokov, jeho výraznú renesanciu však priniesli výsledky klinickej štúdie UKPDS, ktorá bola ukončená v roku 1998 a ukázala priaznivý vplyv metformínu na znižovanie kardiovaskulárnej morbidita a mortality u diabetikov 2. typu [5]. Metformín je v súčasnosti jediným orálnym antidiabetikom, ktoré má dokázanú kardiovaskulárnu protektivitu [5,6]. Napriek dlhoročným klinickým skúsenostiam a mnohým experimentálnym aj klinickým štúdiám presný mechanizmus účinku metformínu dosiaľ nepoznáme.

## MECHANIZMUS ÚČINKU METFORMÍNU

Metformín zaraďujeme medzi inzulínové senzitizery, normalizuje glykémiu bez ovplyvnenia sekrécie inzulínu, a teda nevyvoláva hypoglykémiu. Za hlavný účinok sa považuje zvýšenie inzulínovej senzitivity v pečeni, inhibíciou glukoneogenézy, čím sa dá vysvetliť jeho dominantný vplyv na glykémiu nalačno. Predpokladá sa aj mierne zvýšenie inzulínovej senzitivity v periférnych tkanivách, následkom mierneho zvýšenia vychytávania glukózy v kostro-



vom svalstve a v tukovom tkanive. Popisuje sa tiež znížené vstrebávanie glukózy v čreve a mierny antilipolytický účinok, ktorý vedie k miernemu poklesu hladín voľných mastných kyselín. V posledných rokoch sa diskutuje aj jeho naznačený inkretínový efekt – zvyšovanie hladiny endogénneho GLP-1 cez čiastočnú inhibíciu enzýmu DPP-4 alebo cez priamu stimuláciu sekrécie GLP-1 [7]. Tento efekt sa diskutuje len pri podávaní metformínu vo vyšších dávkach (nad 1 500 mg/deň). Nepredpokladá sa však, že by tento účinok mal zásadnejší klinický význam. Okrem efektu na glykémiu boli potvrdené viaceré paraglykemické účinky. Je známy jeho pozitívny vplyv na endotelálnu dysfunkciu, jeho užívanie vedie k miernemu zníženiu hladín celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov [8]. Keďže viac ako 80 % diabetikov 2. typu je obéznych, priaznivý je aj jeho vplyv na telesnú hmotnosť, ktorý je väčšinou hmotnostne neutrálny, ale podľa výsledkov niektorých štúdií bol zaznamenaný aj efekt metformínu na znižovanie telesnej hmotnosti. Viaceré klinické štúdie ukázali priaznivý efekt metformínu na prokoagulačný stav, ktorý je u diabetikov 2. typu častý. Retrospektívne analýzy ukázali taktiež nižšiu incidencia malígnych ochorení u diabetikov liečených metformínom [9,10]. V posledných rokoch bolo

preukázané, že metformín pôsobí ako aktivátor AMP-kinázy, enzýmu s pozitívnymi účinkami na metabolizmus lipidov a sacharidov [7]. Dnešné odporúčania Americkej diabetologickej asociácie (ADA) umožňujú dokonca podávať metformín aj u prediabetu [3], to však nie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností (SPC) metformínu a ani s európskymi, a ani s našimi odporúčaniami.

**Štúdia UKPDS dokázala kardiovaskulárnu protektívitu pri liečbe metformínom, pacienti randomizovaní na intenzívnu liečbu metformínom mali v porovnaní s konvenčne liečenou skupinou signifikantne nižšie riziko rozvoja všetkých komplikácií o 32 %, celkovej mortality o 36 %, mortality spojennej s diabetes mellitus o 42 %, ako aj riziko rozvoja fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu o 39 % [5]. Všetci pacienti v tomto ramene boli liečení metformínom v dávke vyššej ako 2 000 mg a priemerná dávka metformínu u týchto pacientov v štúdii UKPDS bola 2 550 mg.** Podobne aj neskôr publikovaná štúdia HOME potvrdila signifikantné zníženie relatívneho rizika incidencie makrovaskulárnych príhod o 40 % u pacientov, ktorí boli liečení metformínom v kombinácii s inzulínom, oproti pacientom liečeným inzulínom v kombinácii s placebom. Navyše desaťročné sledovanie po ukon-

čení štúdie UKPDS (UKPDS „follow up“) dokázalo priaznivý efekt včasnej intenzívnej liečby metformínom, tento efekt pretrvával aj napriek tomu, že v čase po ukončení štúdie bola glykemická kompenzácia hodnotená HbA<sub>1c</sub> v pôvodne intenzívne liečenej a konvenčne liečenej skupine prakticky identická. Pacienti spočiatku intenzívne liečení mali signifikantne znížený výskyt všetkých komplikácií diabetu o 21 %, mortality spojennej s diabetom o 30 %, celkovej mortality o 27 % a infarktu myokardu o 33 % [6].

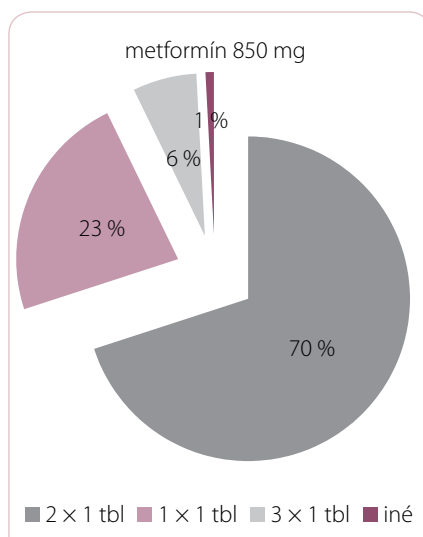
Klinická štúdia publikovaná v roku 2001 dokázala významné rozdiely dvoch rôznych dávok metformínu na metabolickú kompenzáciu diabetika. V štúdii počas šiestich mesiacov metformín v dávke 3 000 mg signifikantne redukoval HbA<sub>1c</sub> oproti dávke metformínu 1 500 mg [11]. Efekt vysokých dávok metformínu bol v tejto práci významný aj pri hodnotení glykémie nalačno, ako aj priemernej glykémie za 24 hodín. V tej istej práci autori potvrdili aj priaznivý vplyv včasnej terapie. Včasná terapia metformínom zaistila lepšiu glykemickú kompenzáciu diabetes mellitus. Pri východiskovej hodnote glykémie nalačno 9,0 mmol/l pacienti pri dávke metformínu 2 000 mg dosiahli pokles lačnej glykémie o 2,5 mmol/l na hodnotu 6,5 mmol/l. Zatiaľ čo pri východiskovej hodnote glykémie nalačno 12,5 mmol/l ani dávka metformínu 3 000 mg nevedla k dostatočnej úprave hladiny glykémie nalačno, glykémia nalačno klesla len na hodnoty okolo 10 mmol/l.

**Metaanalýza 35 štúdií hodnotiacich efekt metformínu, ktorá bola publikovaná v roku 2012 v časopise Diabetes Care potvrdila lepšiu metabolickú kompenzáciu diabetes mellitus vyššími dávkami metformínu (2 000 až 3 000 mg) či už v monoterapii alebo v kombinácii s inými OAD. Tí istí autori vykonali metaanalýzu deviatich štúdií hodnotiacich efekt rôznych dávok metformínu na glykemickú kompenzáciu. Ukázalo sa, že len jedna z týchto štúdií favorizovala nižšie dávky metformínu, všetky ostatné odporúčali použiť vyššie dávky metformínu 2 500 až 3 000 mg [12].**

Liečba metformínom sa spája s asi 20% výskytom gastrointestinálnych vedľajších účinkov, tradične sa dávala do vzťahu s jeho dávkou. Práca Scarpe-lla nepotvrdila závislosť gastrointesti-nálnych nežiaducich účinkov od veľkosti dávky metformínu [11]. Moja klinická prax ukázala podobnú skúsenosť, pa-cienti, ktorí tolerujú dávku metformínu 1 500 až 1 700 mg, obvyčajne tolerujú aj vyššie dávky 2 500–3 000 mg. Lepšej tolerancii metformínu napomáha postupná titrácia dávky, užívanie lieku počas jedla, ako aj zapitie lieku dostat-kom vody. Pri intolerancii klasického metformínu môžeme zvoliť metformín XR – metformín s predĺženým uvoľňova-ním, ktorý má nižší výskyt gastrointesti-nálnych nežiaducich účinkov. Riziko lak-tátovej acidózy, ktoré sa popisuje pri liečbe metformínom, je pri správnej in-dikácii a rešpektovaní kontraindikácií v reálnej praxi minimálne. Dôležité je, že sa taktiež nepotvrdil vzťah rizika lak-tacidózy ku koncentrácii metformínu v plazme, teda jej výskyt nesúvisí s dáv-kou metformínu [11].

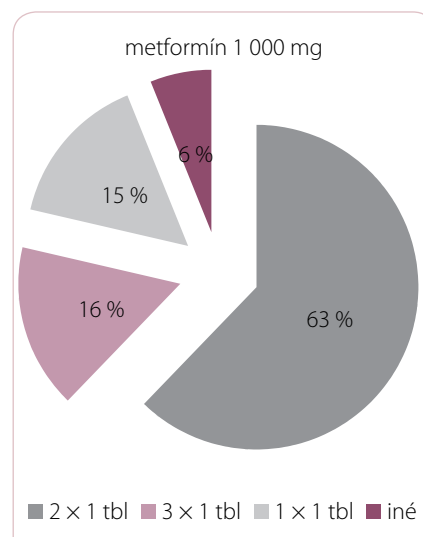
Vyhodnotením viac ako 50 000 pa-cientov, s rôznym stupňom renálneho poškodenia zo švédskeho registra dia-betikov, sa ukázala po štvorročnom sle-dovaní nižšia všeobecná mortalita dia-betikov 2. typu pri liečbe metformínom oproti iným orálnym antidiabetikám alebo inzulínu. Pacienti s obličkovým poškodením prekvapivo nevykazovali zvýšené kardiovaskulárne riziko, zvý-šenú mortalitu alebo acidózu. Autori na základe svojich výsledkov odpor-účajú menej striktný prístup v kontra-indikácii metformínu u pacientov s re-nálnym poškodením [13]. Podľa SPC je t. č. metformín kontraindikovaný pri poškodení funkcie obličiek – klírens kreatinínu < 60 ml/min.

Scarpello vo svojej publikácii uvádza, že vo väčšine krajín Európy aj v USA je metformín poddávokovaný [11]. Na Slo-vensku je situácia podobná, pri pre-skripcii metformínu volíme skôr nižšie dávkovanie, väčšinou neodporúčame ani dennú definovanú dávku, ktorá je 2 000 mg, a už takmer vôbec neindikuj-



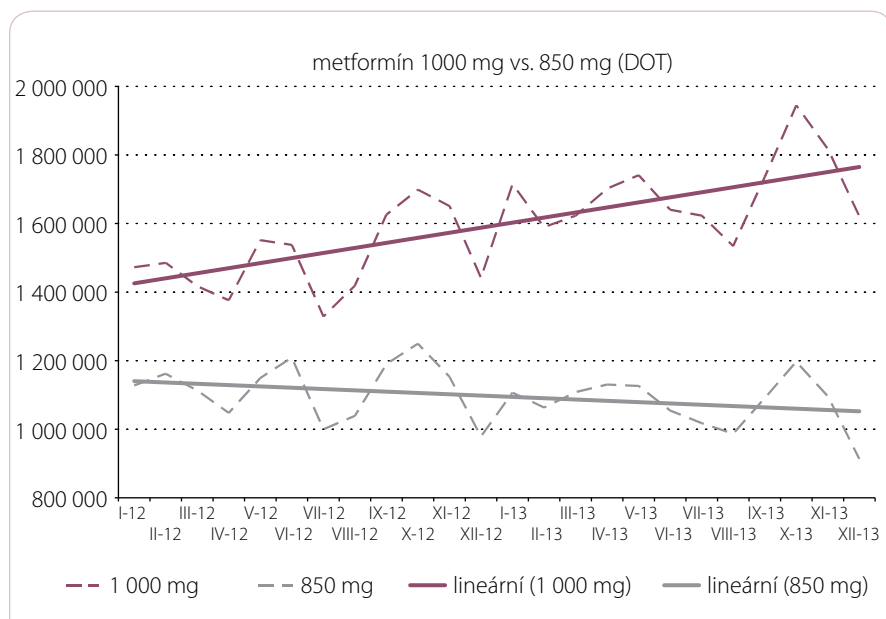
**Graf 2. Dávkovanie tabliet met-formínu o sile 850 mg v roku 2012 v SR.**

jeme maximálnu dennú odporúčanú dávku, tj. 3 000 mg. Pritom u mnohých pacientov vieme vyššími dávkami met-formínu zaistiť lepšiu metabolickú kom-penzáciu, pri dobrej tolerancii a bezpeč-nosti. V štúdií UKPDS, ktorá prvá dokázala kardiovaskulárny benefit metformínu, bola priemerná dávka metformínu 2 550 mg/deň. Priaznivé paraglykemické účinky metformínu a znižovanie kardio-vaskulárneho rizika boli potvrdené via-cerými autormi [14–17]. **Priemerná denná dávka metformínu na Sloven-sku je približne len 1 500 až 1 700 mg, dávka metformínu 1 700 mg/deň sa prekračuje len zriedkavo. Preskrip-cia metformínu u nás síce v priebehu posledných rokov postupne pozvoľna narastá, avšak stále sa nejaví ako do-statočná.** Tieto skutočnosti vychádzajú z klinickej praxe, ale potvrdzujú ich aj dáta z „International Medical Statistics“ (IMS) Slovensko. Podľa údajov IMS pre-skripcia metformínu na Slovensku v po-sledných rokoch stúpa, rastie taktiež pre-skripcia všetkých orálnych antidiabetík, vrátane preparátov sulfonylmočoviny. Nami uvádzané údaje z IMS sú vyhod-nocované v DOT (Days Of Treatment), čo je počet odliečených dní liečivom pre-počítaných na dennú definovanú dávku (DDD) liečiva. Ako vidno z grafu č. 1, pre-



**Graf 3. Dávkovanie tabliet met-formínu o sile 1 000 mg v roku 2012 v SR.**

skripcia preparátov sulfonylmočoviny je na Slovensku stále vyššia ako preskrip-cia metformínu. Tento rozdiel ale určite nie je absolútny, je skôr zdanlivý a súvisí predovšetkým s tým, že DDD pre jednot-livé preparáty sulfonylmočoviny sú po-merne nízke a v bežnej klinickej praxi sa výrazne, až trojnásobne prekračujú a často sa podávajú maximálne denné dávky, na rozdiel od metformínu, kde DDD pre metformín je relatívne vysoká (2 000 mg) a v bežnej praxi ju málokedy dosahujeme. Napríklad DDD pre glicla-zid je 60 mg a v bežnej klinickej praxi sa používa denná dávka až 180 mg/deň, podobne to platí pre glimepirid, kde DDD je 2 mg a bežná dávka 4–6 mg/deň, ako aj pre glibenclamid, kde DDD je 10 mg a bežná dávka 15–20 mg/deň. Čiže v bežnej klinickej praxi DDD prepa-rátov sulfonylmočoviny prekračujeme aj trojnásobne, a naopak u metformínu DDD zďaleka nedosahujeme. Zaujímavé sú aj ďalšie údaje z IMS, ktoré hovo-ria o dávkovaní jednotlivých síl metfor-mínu. Z grafu 2 vyplýva, že 70 % paci-entov užíva metformín v tablete o sile 850 mg dvakrát denne a len 6 % paci-entov trikrát denne a až 23 % iba jedenkrát denne. A podobne z grafu 3 vidíme, že 63 % pacientov užíva tablety metformín o sile 1 000 mg dvakrát denne, len 16 %



**Graf 4. Vývoj predaja tabliet metformínu 1 000 mg, resp. 850 mg za posledné dva roky v DOT na Slovensku.**

trikrát denne a až 15 % len jedenkrát denne. Teda v roku 2012 len približne 40 % pacientov užívalo dávku metformínu vo výške 2 000 mg/deň alebo viac. Priaznivým ukazovateľom je trend predpisovania metformínu. V rokoch 2009 až 2012 narástol celkový objem preskripcie metformínu, pritom rástla hlavne preskripcia vyššej sily metformínu vo forme 1 000 mg tabliet (graf 4). Podľa vyššie uvedených údajov vidíme, že preskripcia metformínu pozvoľne síce rastie, ale stále sa javí ako nie úplne dostatočná. **Hlavné rezervy vidím najmä pri zvyšovaní dávkovania metformínu aspoň do hodnôt DDD, tj. 2 000 mg/deň a v indikovaných prípadoch, u pacientov, ktorí ju tolerujú, aj do maximálnej dennej dávky 3 000 mg. Optimalizácia dávok metformínu vychádza z medicíny založenej na dôkazoch, pričom bol dokázaný nielen glykemický, ale aj klinický benefit vyšších dávok, ako aj ich dobrá tolerancia a bezpečnosť. Moja doterajšia prax tak tiež potvrdzuje dobrú klinickú skúsenosť s používaním vyšších dávok metformínu 2 500 až 3 000 mg/deň.**

## ZÁVER

Záverom môžeme zhrnúť, že všetky súčasné odporúčania považujú u diabeti-

kov 2. typu metformín jednoznačne za liek prvej voľby. Metformín je jediné orálne antidiabetikum s dokázaným protektívnym vplyvom na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu diabetikov. Súčasná preskripcia metformínu na Slovensku sa ukazuje ako nie celkom dostatočná, síce neustále pozvoľna narastá, ale väčšina pacientov je poddávovaná, priemerná dávka metformínu nedosahuje ani dennú definovanú dávku pre klasický metformín – 2 000 mg/deň. Adekvátne titrácie dávky metformínu s jej intenzifikáciou v rámci dávkovacieho režimu do 2 500 až 3 000 mg/deň reprezentuje racionálnu a praktickú stratégiu liečby diabetikov 2. typu. Samozrejme len u tých pacientov, ktorí túto dávku tolerujú a metformín u nich nie je kontraindikovaný.

## Literatúra

1. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu 2011 v klinickej praxi. Diabetes a Obezita 2011; 11(22): 9–32.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364–1379.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): S11–S63.

4. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. Endocr Pract 2011; 17 (Suppl 2): 1–53.
5. UK Prospective Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854–865.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577–1589.
7. Šmahelová A. Metformin. In: Haluzík M. editor. Trendy soudobé diabetologie. Svazek 12. Praha: Galén; 2008.
8. Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medication: a systematic review. Arch Intern Med 2008; 168(19): 2070–2080.
9. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34(10): 2323–2328.
10. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer 2009; 16(4): 1103–1123.
11. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2001; 1: 28–36.
12. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care 2012; 35(2): 446–454.
13. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. BMJ 2012; 2(4): e001076.
14. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. Diabetes Metab 2003; 29: 6528–6535.
15. Libby P. Metformin and vascular protection: a cardiologist's view. Diabetes Metab 2003; 29: 65117–65120.
16. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. Diabetes Metab 2003; 29: 6528–6535.
17. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Metab 2003; 29: 6553–6561.

**MUDr. Zuzana Némethyová, CSc.**

Dia centrum plus, s. r. o., Bratislava  
zuzana.nemethyova@mail.t-com.sk