# Metformin – aktuality: kardiovaskulární bezpečnost, nová léková forma

**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**
**Edukafarm, Praha**

*Diabetes mellitus je závažné chronické onemocnění, při kterém je pacient ohrožen nebezpečnými komplikacemi. Vzhledem ke stále stoupající incidenci diabetu je mimořádně důležité dodržování zásad racionální farmakoterapie. Tato snaha je zakotvena v doporučených postupech, které se opírají o zásady medicíny založené na důkazech, tedy o výsledky kvalitních klinických studií.*

## Metformin – léčivo první volby

Podle současných doporučení léčby diabetu 2. typu je pro prevenci vzniku závažných komplikací nutné vyvinout maximální snahu o těsnou kompenzaci glykemie. V léčbě diabetu jsou prvním krokem dietní a režimová opatření. Pokud jde o farmakologická opatření, je k dispozici řada perorálních antidiabetik. Léčivem první volby je metformin. Toto léčivo snižuje glykemii nalačno i postprandiálně, snižuje i hladinu glykovaného hemoglobinu, zlepšuje lipidový profil a má řadu dalších metabolicky prospěšných účinků. Podle současného konsensu se doporučuje začít s podáváním metforminu ihned po stanovení diagnózy, souběžně se zahájením nefarmakologických opatření. Dávky metforminu je třeba zvyšovat na základě vývoje glykemie. Pokud podávání metforminu nevede k žádoucí kompenzaci glykemie, přistupuje se k přidání dalšího perorálního antidiabetika. Postup při výběru dalších léčiv podrobně uvádějí příslušná guidelines diabetologických společností. Když nevede podávání perorálních antidiabetik dostatečně rychle k žádoucím výsledkům, je třeba zvážit podávání inzulinu. Souběžně s inzulinem se pokračuje v podávání metforminu. Jsou k dispozici důkazy, že metformin snižuje glykemii, přispívá k normalizaci hmotnosti, přispívá k odstranění inzulinové rezistence a vyznačuje se i dalšími prospěšnými účinky, nezávislými na snížení glykemie.

Skupina perorálních antidiabetik se postupně rozrůstá o nové látky, a proto je důležité jejich vzájemné srovnávání, pokud jde o účinnost a bezpečnost. Nedávno byla publikována zajímavá metaanalýza klinických studií, porovnávající tato léčiva z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti. Výsledky ukázaly další příznivé vlastnosti metforminu, pokud jde o ovlivnění kardiovaskulární mortality.

## Kardiovaskulární bezpečnost perorálních antidiabetik

Bezpečnost terapie perorálními antidiabetiky, pokud jde o kardiovaskulární rizika, byla zmapována v metaanalýze publikované v roce 2008 v časopise *Archives of Internal Medicine.* Do této metaanalýzy byly zahrnuty klinické studie, jejichž součástí bylo hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti perorálních antidiabetik. Bylo zařazeno celkem 40 randomizovaných, kontrolovaných studií, ve kterých byla používána léčiva ze skupin biguanidů, derivátů sulfonylurey druhé generace, thiazolidindionů a meglitinidů. Většina dosavadních studií s těmito léčivy se zaměřuje na změny glykemie, glykovaného hemoglobinu, hladinu lipidů, případně krevního tlaku. Je známo, že snížení glykemie snižuje riziko mikrovaskulárního postižení a zdá se, že je přínosné i v makrovaskulární oblasti. Kardiovaskulární bezpečnost samotné léčby perorálními antidiabetiky však není dostatečně známá, zvláště chybí srovnání jednotlivých skupin antidiabetik. Toto porovnání je důležité i z farmakoekonomického hlediska. Novější léčiva jsou zpravidla nákladnější oproti těm déle používaným, a je proto třeba vědět zda tato nová antidiabetika (thiazolidindiony, meglitinidy) představují oproti starším typům léčiv (metformin, deriváty sulfonylurey) adekvátní přínos nejen z hlediska účinnosti, ale i bezpečnosti, zvláště pokud jde o zásadní parametry, jako je kardiovaskulární morbidita a mortalita.

Přestože byl k dispozici relativně velký počet klinických studií s perorálními antidiabetiky (142), ukázalo se, že dosavadní studie nebývají dostatečně zacílené na kardiovaskulární parametry – k metaanalýze jich mohlo být vybráno pouze 40. Výsledky metaanalýzy ukázaly, že léčba diabetu 2. typu **metforminem** (resp. metformin hydrochloridem) přináší **významně snížené riziko kardiovaskulární mortality** ve srovnání s ostatními perorálními antidiabetiky i ve srovnání s placebem (poměr šancí = 0,74; 95% CI, 0,62-0,89). Pokud jde o kardiovaskulární morbidity a celkové mortality, byly rozdíly ve prospěch metforminu také patrné, ale tyto rozdíly nedosáhly hranice statistické významnosti. U dalších perorálních antidiabetik se významné rozdíly při analýze neprojevily, pouze u rosiglitazonu bylo naznačeno vyšší kardiovaskulární riziko (poměr šancí = 1,68; 95% CI, 0,92-3,06), nicméně rozdíly mezi rosiglitazonem a ostatními léčivy nebyly statisticky významné. Metaanalýza ukázala, že **metformin**, který představuje relativně dlouho používané antidiabetikum, se ve srovnání s ostatními perorálními antidiabetiky vyznačuje **vyššími protektivními účinky v kardiovaskulární oblasti**. Při sestavování metaanalýzy se ukázalo, že existuje poměrně málo klinických studií zaměřených na kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik. Právě tento typ prospektivních studií by měl v budoucnu přinést detailnější vyhodnocení přínosů či rizik jednotlivých antidiabetik v kardiovaskulární oblasti.

## Nová léková forma metforminu

Dlouhodobé klinické zkušenosti s účinností a bezpečností metforminu i výsledky nových srovnávacích analýz posílily pozici metforminu jako perorálního antidiabetika první volby pro léčbu diabetu 2. typu. Riziko závažných komplikací souvisí úzce s kompenzací diabetu; adekvátní snižování glykemie intenzivní a bezpečnou terapií redukuje riziko komplikací i mortality. Jednou věcí je však účinnost léčiva a jinou věcí je adherence a compliance pacienta – reálné dodržování pravidel antidiabetické léčby. Je prokázáno, že právě nedokonalé dodržování zásad terapie podstatně zhoršuje kontrolu onemocnění a riziko vzniku závažných komplikací diabetu. Faktorů, které ovlivňují compliance, je celá řada. Jedním ze způsobů, jak zlepšit compliance, je zavádění takových lékových forem, které jsou pro pacienta příjemné a zvyšují jeho ochotu pravidla léčby dodržovat. Z těchto předpokladů vycházel vývoj nové lékové formy metforminu – prášku pro přípravu nápoje (Glucophage prášek pro přípravu perorálního roztoku, Merck), který je nově v ČR registrován a uváděn na trh. Farmakokinetické vlastnosti metforminu v prášku jsou identické s ověřenou formou tablet. K dispozici je tedy nová varianta přípravku s obsahem metforminu a lze předpokládat, že tato galenická forma bude řadě pacientů vyhovovat (dají této formě přednost např. před tabletami), zlepší jejich adherenci k léčbě, a tím i kontrolu onemocnění.

***Literatura***

*Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review.* ***Arch Intern Med*** *2008;168:2070-2080.*

*Kvapil M. Nová léková forma metforminu – nápoj.* ***Farmakoterapie*** *2009;5:368-370.*

***Další literatura u autora.***



Více informací na www.edukafarm.cz