

Metformin v kombinaci s ostatními antidiabetiky

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Metformin je ideálním perorálním antidiabetikem pro kombinaci se všemi hypoglykemizujícími léky – perorálními antidiabetiky, léky založenými na inkretinové bázi i inzulinem. Velmi příznivé vlivy metforminu v kombinaci potvrzuje i pět dostupných fixních kombinací metforminu s ostatními perorálními antidiabetiky v jedné tabletě.

Klíčová slova: metformin, kombinační léčba.

Metformin in combination with other antidiabetics

Metformin is an ideal peroral antidiabetic drug for combining with all hypoglycemic drugs – peroral antidiabetics, incretin-based drugs, as well as with insuline. Very favorable effects of metformin in combination are confirmed also by five available fixed metformin combinations with other peroral antidiabetics in one tablet.

Key words: metformin, combinational therapy.

Interní Med. 2010; 12(9): 454–457

Úvod

Podle mechanismu svého hypoglykemizujícího účinku patří metformin do skupiny inzulinových senzitizerů. Metformin snižuje produkci glukózy v játrech (glukoneogenezi), což je považováno za jeho primární účinek, a zvyšuje periferní (inzulinem zprostředkované) využití glukózy = sekundární efekt.

Vzhledem k tomu, že riziko hypoglykemií při monoterapii metforminem je minimální, často označujeme účinek metforminu spíše jako antihyperglykemizující. Pokud jde o ovlivnění inzulinemie, metformin snižuje přítomnou hyperinzulinemii (ovlivňuje využívání a zpracovávání glukózy v buňkách periferních tkání a produkci glukózy v jaterních buňkách). Jeho dalšími (často vítanými především u obézních osob) vedlejšími účinky jsou: zpomalení vyprazdňování žaludku a mírný anorektický vliv.

Antihyperglykemizující účinek metforminu je závislý na denní dávce (za maximální účinnou dávku se nyní považují 3 g/den).

V současném období rozvoje léků založených na inkretinovém působení byl také prokázán inhibiční účinek metforminu na aktivitu en-

zymů dipeptidyl peptidáz (DPP)-4 u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2) (1).

Vzhledem k tomu, že metformin nemá účinky inzulinových sekretagog, neovlivňuje přímo uvolňování inzulinu ze sekrečních granúl B-buněk, a nevykazuje tedy nepříznivý vliv na jejich sekreční kapacitu. Naopak tím, že snižuje zvýšené hladiny krevního cukru, snižuje škodlivý vliv glukotoxicity a zlepšením lipidového spektra snižuje nepříznivý vliv lipotoxicity na B-buňky a tak je nepřímo chrání (2, 3). V porovnání se sulfonylureovými (SU) deriváty a nově také s deriváty thiazolidindionů (TZD) vykazuje metformin nejnižší riziko primárního i sekundárního selhání léčby při dlouhodobém podávání těchto PAD v monoterapii (4, 5).

Kombinace metforminu s ostatními hypoglykemizujícími léky

Metformin se neváže na krevní bílkoviny ani není metabolizován v játrech a není prokázána žádná jeho interakce s ostatními perorálními antidiabetiky, léky založenými na inkretinové bázi ani s inzulinem. Z těchto důvodů se stal z metforminu výjimečný lék pro kombinační terapii (obrázek 1).

Metformin + sulfonylurea nebo glinidy

První a již tradiční a klasickou kombinací PAD je společné podávání metforminu se SU deriváty. Jde o léčbu, která je namířena proti dvěma základním patofyziologickým mechanismům DM2: inzulinové rezistenci (metformin) a inzulinové deficienci (inzulinová sekretagoga sulfonylureové řady)

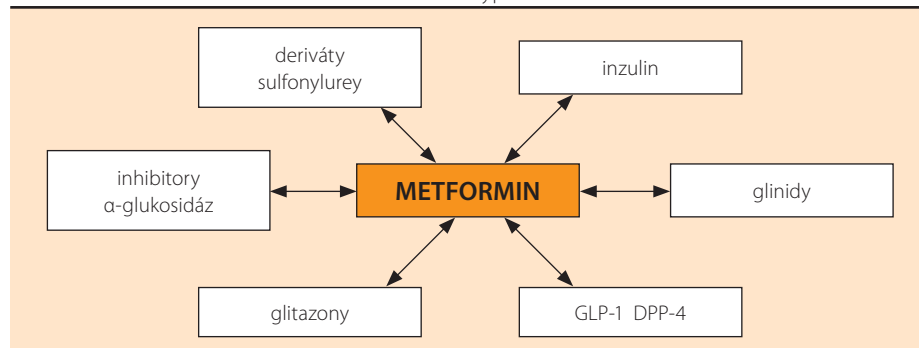
Bylo již v minulosti opakovaně dokumentováno, že ponechání metforminu v případě, kdy je nutné zvýšit endogenní sekreci inzulinu pomocí inzulinových sekretagog, vede ke snížené potřebě denních dávek sulfonylureových PAD a nedochází k významnějšímu zvyšování hmotnosti (jak je tomu pravidelně při monoterapii SU PAD).

Obdobně výhodná je také kombinace metforminu s glinidy ve srovnání s glinidy v monoterapii (2, 3).

Porovnání účinnosti a snášenlivosti metforminu, rosiglitazonu a gliklazidu MR v monoterapiích nebo v kombinaci těchto preparátů ukázalo, že snížení hladin glykemie nalačno, postprandiálně i hodnot HbA_{1c} bylo v monoterapii u všech 3 léků obdobné, ale kombinace metforminu s gliklazidem MR byla provázena nejlepším výsledkem s ohledem na glykemický a lipidový profil nemocných.

Otázkou, která zatím není jednoznačně vyřešena, zůstává skutečnost, že některé dřívější studie a klinická sledování dokladují zvýšenou morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární komplikace u diabetiků užívajících kombinaci metformin + sulfonylurea v porovnání s monoterapií obou léků samostatně. Vysvětlením, které se nabízí, je běžná klinická zkušenost, že kombinační

Obrázek 1. Metformin v kombinační léčbě DM 2. typu



ní léčba je indikovaná u nemocných, u kterých monoterapie není schopná zajistit uspokojivou kompenzaci diabetu, to znamená, že diabetici léčení kombinací metformin + SU mívají delší dobu trvání DM2 a horší kompenzaci cukrovky se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob.

Metformin s glitazony (deriváty TZD)

Metformin zvyšuje také účinnost glitazonů, pokud je přidán k jejich původní monoterapii, a to jak po stránce hladin glykemií, tak s ohledem na hmotnost nemocných. Z patofyziologického hlediska je kombinace metforminu s deriváty TZD výhodná, protože je namířená na všechny tři základní periferní tkáně, které se účastní rozvoje inzulínové rezistence: játra (metformin), tuková a částečně i svalová tkáň (glitazony). Nově je prokázáno, že pioglitazon, pokud je přidán k metforminu, zlepšuje deformabilitu červených krvinek (6).

Metformin s akarbózou

Konečné trávení sacharidů probíhá působením enzymů alfa-glukosidáz ve střevě, kde dochází k rozštěpení oligosacharidů a disacharidů na monosacharidy, které se mohou dostat do krevního oběhu. Zvyšování obsahu glukózy v krvi můžeme tedy částečně zabránit tím, že omezíme účinnost alfa-glukosidáz (menší množství oligosacharidů se rozštěpí na vstřebatelné monosacharidy). Akarbóza dokáže dočasně zabránit účinku výše jmenovaných enzymů a díky tomu je evidentní, že akarbóza ovlivňuje primárně glykemii po jídle. Postprandiální hyperglykemie je jedna z typických charakteristik inzulínové rezistence, včetně indukce oxidačního stresu a cévního zánětu i aktivace krevních destiček, a to vše jsou také symptomy patogeneze aterosklerózy. Kombinace metforminu, který snižuje primárně glykemie nalačno, a HbA1c s akarbózou, která snižuje primárně glykemie po jídle (pokud toto jídlo obsahuje sacharidy), je z hlediska kompenzace diabetu výhodná. Jedinou limitací této kombináční léčby je pro nemocného zvýšení rizika nepříjemných vedlejších účinků ze strany gastrointestinálního traktu.

Metformin s inzulinem

Metformin jako 1. volby u nemocných s DM2 je často předepisován v kombinaci nejenom s ostatními antidiabetickými PAD, ale také s inzulinem.

Metformin, přidáný k inzulínu nemocným s DM2, zajišť:

Tabulka 1. Přehled prokázaných a významných nehypoglykemizujících účinků metforminu u nemocných s DM2

BMI	snižuje (nebo má neutrální vliv)
Dyslipidemie	snižuje zvýšené hladiny především triacylglycerolů, LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu
Koagulace	snižuje fibrinogen, vonWillebrandův faktor a agregaci destiček
Prozánětlivý stav	snižuje hladiny C-reaktivního proteinu a inhibitoru plazminogenového aktivátoru
Funkce endotelu	zlepšuje (= redukuje) proliferace hladkých svalových buněk ve stěně cév, snižuje adhezivitu monocytů, zvyšuje vazodilataci
Oxidativní stres	snižuje tvorbu pozdních produktů glykace

- příznivější ovlivnění hmotnosti
- zlepšení glukózového metabolismu při nižších dávkách inzulínu
- snížení rizika hypoglykemií
- snížení rizika makroangiopatických komplikací

Proto je oficiálně doporučováno ponechat léčbu metforminem u nemocných, u kterých je zahajováno podávání inzulínu, a naopak vysadit všechna jiná PAD a nahradit je metforminem současně se zahájením inzulínoterapie u nemocných, kterým doposud metformin podáván nebyl.

Metformin s inhibitory DPP-4

Již výše bylo zmíněno příznivé ovlivnění hladin GLP-1 metforminem díky jeho inhibičnímu vlivu na degradující enzymy dipeptidyl-peptidázy 4. Kombináční léčba metforminu a inkretinových hormonů nebo inhibitorů DPP-4 má z tohoto hlediska velmi slibný antihyperglykemický potenciál do budoucna (7, 8).

Kombinované podávání sitagliptinu s metforminem prokazatelně poskytuje významné a trvalé zlepšení kompenzace diabetu ve srovnání s monoterapií obou léků (9). Také u saxagliptinu bylo jednoznačně prokázáno, že signifikantního snížení hodnot HbA_{1c} lze dosáhnout při kombinaci tohoto inhibitoru DPP-4 s metforminem, glibenklamidem nebo glitazony (10).

Metformin s analogy GLP-1

Obdobně, jako kombinace metforminu s inzulínem, se zdá být výhodná i kombinace metforminu s agonisty receptorů pro GLP-1. Jedna z recentních prací porovnávala vliv liraglutidu nebo glimepiridu přidaných ke stávající léčbě metforminem. Autoři zjistili, že kombináční léčba liraglutidu s metforminem byla nemocnými příznivěji přijímána než monoterapie metforminem, a pokud jde o kompenzaci diabetu, byla tato kombinace srovnatelná s kombinací glimepirid + metformin. Liraglutid, přestože je nutné jej podávat injekčně, nevede na rozdíl od

glimepiridu ke zvýšení hmotnosti ani k riziku hypoglykemií (11, 12).

Fixní kombinace

Obliba a velmi příznivé ovlivnění nejenom glykemií, ale i dalších přítomných rizikových faktorů rozvoje cévních komplikací při kombinaci hypoglykemizujících léků s metforminem se odráží i ve velkém počtu dostupných fixních kombinací dvou PAD v jedné tableti, ve kterých je jedním z preparátů metformin: 2 produkty s kombinací sulfonylurea + metformin, 2 s kombinací metformin + glitazony a 1 metformin + inhibitor DPP-4. Také jsou dostupné 2 další fixní kombinace: sulfonylurea + glitazon.

Jak vybrat další hypoglykemizující lék do kombinace s metforminem?

V odborné diabetologické literatuře je patřičně zdůvodňováno, proč má být zahájena léčba nemocných s DM2 metforminem. Ale optimální kombináční léčba v druhé linii, kdy monoterapie metforminem selhává, není zdaleka tak jasná a jednoznačně doporučená či zdůvodněná.

Autoři jedné recentní studie se pokusili zjistit efektivitu jednotlivých přidaných antidiabetik, jejich ovlivnění hmotnosti a vliv na riziko hypoglykemií. Jako zdroj informací použili data z databází Medline a Cochrane Center. Studie dokladuje, že léčba TZD, SU a glinidy je provázena zvýšením hmotnosti a SU s glinidy také zvýšeným rizikem hypoglykemií. Inhibitory DPP-4 a akarbóza jsou váhově neutrální nebo mírně hmotnost snižují. Pokud jsou výše jmenovaná antidiabetika přidána k maximální účinné dávce metforminu, pak vykazují srovnatelnou redukci HbA_{1c}, ale liší se vlivem na hmotnost a hypoglykemie (13).

Závěr

Metformin zůstává nejenom lékem první volby u nemocných s DM2, ale současně je základním lékem pro kombináční léčbu těchto nemocných jak s perorálně podávanými antidiabetiky, tak injekčně podávanými.

V poslední době je stále větší důraz kladen nejenom na intenzivní léčbu s cílem dosažení hladin glykemií co nejbližší normálnímu rozmezí a individualizaci léčby dle charakteristik nemocného, ale také na časné zahájení léčby nově odhaleného nemocného s DM2.

Nově je doporučováno, aby bylo dosaženo optimální kompenzace diabetu (glykemií) do 180 dnů po zahájení terapie (což je významně dříve, než připouštějí dosavadní doporučení). Tento přístup by znamenal redefinovat standardy péče o nemocné s DM2 a současně nejenom zkrátit časové období jednotlivých „léčebných kroků“, ale také významně častěji a dříve využívat kombinací hypoglykemizujících léčby (14).

Literatura

1. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol.* 2006; 10, 547(1–3): 192–199.
2. Bosi E. Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(Suppl. 2): 3–8.
3. Unger J, Parkin CG. Type 2 diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy. *Postgrad Med.* 2010; 122(3): 145–157.
4. Eurich DT, Simpson SH, Majumdar SR, Johnson JA. Secondary failure rates associated with metformin and sulfonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 810–816.
5. Riedl AA, Heien H, Wogen J, et al. Loss of glycemic control on patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulphonylurea, or thiazolidindione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1102–1110.
6. Forst T, Weber MM, Löbig M, et al. Pioglitazone in addition to metformin improves erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond).* 2010 May 28. [Epub ahead of print].
7. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17(6): 336–342.
8. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase – IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol.* 2006; 10, 547(1–3): 192–199.
9. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(5): 442–451.
10. Sharma MD. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 25(6): 233–237.
11. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22(5): 654–657.
12. Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, et al. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin. *Prim Care Diabetes.* 2010 May 3. [Epub ahead of print].
13. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 14, 303(14): 1410–1418.
14. Kuritzky L, Epstein BJ, Lavernia F. How to obtain appropriate type 2 diabetes control in the first 180 days of treatment initiation. *Postgrad Med.* 2010; 122(3): 33–42.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

*Interní klinika FN Motol a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 18 Praha 5
jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz*
