



METFORMIN

Biguanidové perorální antidiabetikum. Insulinový senzitizer.

Standardní dávkování (neobézní dospělí, DM II) (1):

Léková forma	DÁVKOVÁNÍ
s okamžitým uvolňováním	iniciálně 500-850 mg 2-3x denně; max. 1 g 3x denně
s prodlouženým uvolňováním	iniciálně 500-750 mg 1x denně; max. 2 g 1x denně

Standardní dávkování (pediatrická populace 10-16 let, DM II):

Léková forma	DÁVKOVÁNÍ
s okamžitým uvolňováním	iniciálně 500-850 mg 1x denně; max. 1 g 2x denně (1)
s prodlouženým uvolňováním	iniciálně 500-1000 mg 1x denně; max. 2 g 1x denně (2)

Úpravy dávek (mimo obezitu): renální insuficience

CAVE:

KONTRAINDIKACE: GFR < 30 mL/min, stavy s tkáňovou hypoxií, přítomnost metabolické acidózy, akutní stavy s možností narušení funkce ledvin, jaterní insuficience, alkoholismus, diabetické prekoma (1).

PREVENTIVNÍ VYSAZENÍ: situace kdy nelze vyloučit zhoršení renálních funkcí (chirurgické výkony, vyšetření s kontrastní látkou aj.)

Výpočet CLCr dle Cockrofta a Gaulta nadhodnocuje renální funkci u obézních (3).

Farmakokinetika

Absorpce: Absolutní biologická dostupnost 50-60 %. T_{max} 2-4 h (léková forma s okamžitým uvolňováním); 6-8 h (tablety s prodlouženým uvolňováním).

Distribuce: V_d 654 ± 358 L (studie s lékovou formou s okamžitým uvolňováním), V_d 596 ± 173 L (studie se suspenzí s prodlouženým uvolňováním) (4). Vazba na plazmatické bílkoviny zanedbatelná, distribuce do erytrocytů (1). Zvýšené koncentrace ve střevech, játrech, ledvinách a močovém měchýři, nižší akumulace ve svalech (5).

Biotransformace: Hepatální metabolizace se neuplatňuje (1).

Exkrece: Renální – tubulární sekrece i glomerulární filtrace (CL cca 400 mL/min při normálních renálních funkcích). Léčivo vylučováno močí v nezměněné formě (1). Eliminační poločas $T_{1/2}$ 2-6 h u zdravých dobrovolníků (6).



Změny farmakokinetiky u obézních pacientů:

Na základě studie na 105 pacientech s průměrnou hmotností 89,2 kg (rozmezí 49-149 kg), s průměrným BMI 31,87 kg/m² (rozmezí 20,5-51 kg/m²) odpovídala farmakokinetika metforminu jednokompartmentovému populačnímu modelu s lineární eliminací. U obézních pacientů



Česká odborná společnost klinické farmacie
Pracovní skupina
farmakoterapie u obézních pacientů



představuje tukuprostá váha (LBW) nejvhodnější deskriptor hmotnosti pro výpočet clearance a distribučního objemu metforminu. Clearance metforminu je rovněž ovlivněna renálními funkcemi a věkem (viz rovnice 1) (7).

Rovnice 1 podle (7)

$$\begin{aligned} Vd (L) &= 558 \times (LBW/60)^{0,75} \\ Cl (L/h) &= 56 \times (LBW/60)^{0,75} \times (\text{věk}/60)^{-1,17} \times (SCr/90)^{-0,28} \end{aligned}$$

Kdy tukuprostá váha je počítána podle rovnic 2:

Rovnice 2 podle (8)

$$\begin{aligned} LBW &= 9279 \times BW / [6680 + (216 \times BMI)] \text{ pro ženy} \\ LBW &= 9279 \times BW / [8780 + (244 \times BMI)] \text{ pro muže} \end{aligned}$$



Vliv na tělesnou hmotnost:

U dospělých diabetiků vede podávání metforminu k mírné a dlouhodobě udržitelné redukci tělesné hmotnosti a k poklesu BMI oproti placebo (9, 10). Dle metaanalýzy Pu et al. byl nejvýznamnější pokles zaznamenán v subpopulaci pacientů s BMI > 35 kg/m² (průměrný pokles o 1,12 kg [CI –1,84, –0,39]) (10). V populaci obézních pacientů bez přítomnosti DM II (n = 154; BMI 35,4 ± 6,5 kg/m²) vedla šestiměsíční terapie metforminem (cílové dávkování dle BMI, pomalá titrace, max. 2500 mg) bez cílené změny dietních zvyklostí a životního stylu k redukci hmotnosti o 5,8 ± 7,0 kg (5,6 ± 6,5 %) oproti kontrolní skupině, ve které byl pozorován přírůstek hmotnosti o 0,8 ± 3,5 kg (0,8 ± 3,7 %). Pokles hmotnosti po podání metforminu byl zřetelněji vyjádřen u pacientů se závažnou inzulinovou rezistencí ve srovnání s inzulin-senzitivními pacienty (11).



Změny absorpce po bariatrické operaci:

Metformin patří v BCS klasifikaci do třídy III (vysoká solubilita, nízká permeabilita) (12). Maximální absorpce metforminu se odehrává v proximální části tenkého střeva. Ve srovnání s kontrolními subjekty je biologická dostupnost metforminu signifikantně *zvýšena* u pacientů 3 měsíce po Roux-en-Y gastrickém bypassu (RYGB). U 16 nediabetických pacientů podstupujících RYGB byla biologická dostupnost metforminu zvýšena téměř o 50 % (41.8 vs. 27.8 %; 14.0 [4.1–23.9]) oproti kontrolní skupině odpovídajícího pohlaví a BMI (n = 16). Autoři odhadovali rozdíl v BAV měření množství metforminu vyloučeného močí za 24 hodin po podání jedné dávky. Při stejné expozici byla eliminace močí v kontrolní skupině menší, což vedlo autory k závěru, že je menší biologická dostupnost. V obou skupinách je však absorpce metforminu měřená touto metodou menší než běžně uváděna. Tato studie zaznamenala po RYGB také 40% nárůst v distribučním objemu metforminu (1,4 vs. 1,0 l/kg; 0,4[0,1–0,7]) a 43% zvýšení renální clearance metforminu (4,3 vs. 3,0 mL/min/kg; 1,3 [0,3–2,3]), patrně v důsledku zvýšení aktivní sekrece v ledvinách pomocí OCT2 (13).

Klinický dopad:

Vzhledem k potenciálnímu pozitivnímu dopadu na snížení tělesné hmotnosti je metformin řazen mezi antidiabetika vhodná pro diabetiky II. typu s nadváhou (ESC guidelines – IIaC – (14)). Glykemická kontrola (redukce glykemie, redukce HbA1c) navozená metforminem je obdobná v populaci obézních i neobézních pacientů (15). Po bariatrickém výkonu mohou být změny v biologické dostupnosti zásadní při ponechání chronického dávkování a při renální insuficienci (13). Původní obavy, že negativní energetická bilance a



produkce ketolátek při hubnutí po bariatrickém výkonu může snižovat bezpečnost metforminu (16), byla v novějších studiích vyvrácena (17). Aberle *et al.* doporučovali na základě zjištění zvýšených hladin ketolátek po RYGB navrácení metforminu nejdříve 2-3 měsíce po bariatrickém výkonu (16), nicméně v rozporu s tímto závěrem je novější studie autorů Deden *et al.*, která zkoumala dopad užívání metforminu na hladinu laktátu před a po provedení RYGB. Tato studie pozorovala mírnou hyperlaktatémii (nad 2 mmol/l) u pacientů s DM II a obezitou 3. stupně (patrně v důsledku produkce laktátu v adipocytech), přičemž hladina laktátu klesala v závislosti na poklesu hmotnosti po provedeném RYGB. Studie uzavírá, že podání metforminu nemá zásadní vliv na hladinu laktátu a tudíž není potřeba rutinní redukce dávky po nekomplikovaném RYGB, pokud nedošlo k alteraci renálních funkcí (17).

Dávkování u obézních

U dospělých pacientů s obezitou není popsána nutnost úpravy dávky. U pediatrických pacientů s obezitou mohou být podány obvyklé terapeutické dávky pro dospělé, pokud nedosahuje pediatrické dávkování požadovaného efektu (18).



Dávkování po provedení bariatrického výkonu:

Podání metforminu by mělo být v perioperačním období přerušeno minimálně 24 h před chirurgickým výkonem. K navrácení metforminu má dojít nejdříve 48 h po stabilizaci stavu (vyloučení rozvoje akutního poškození ledvin). Dle guidelines AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA pro bariatrickou chirurgii je doporučeno pokračovat v terapii metforminem po dobu trvání diabetu, ačkoliv evidence pro toto tvrzení je nízká (Grade D, low quality). Po provedení bariatrického výkonu má být preferována léková forma s okamžitým uvolňováním (19).



Terapeutické alternativy:

Kombinace bariatrického výkonu a kalorické restrikce vede ke změně inzulinové senzitivity a k riziku hypoglykemie při léčbě inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy (20). Dle doporučení AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA je v perioperačním období vhodný převod na inzulin za předpokladu adekvátní monitorace glykemie a následné úpravy dávek. V raném pooperačním období je doporučeno vysazení inzulinových sekretagog, inhibitorů SGLT2 a thiazolidindionů pro minimalizaci rizika hypoglykemie, dávkování inzulinu má být redukováno v závislosti na sníženém kalorickém příjmu. Mulla *et al.* doporučují po bariatrickém výkonu podání váhově neutrálních antidiabetik či antidiabetik, které podporují redukci hmotnosti (GLP-1 agonisté, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2) (21).

Poznámky

Toto doporučení se vztahuje na pacienty s normálními renálními funkcemi. Dávku a dávkovací interval je nutno dále upravit v případě renální insuficience.



Literatura

1. Platná SPC uváděných přípravků.
2. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:28-46.
3. Ashley C, Dunleavy A. *The renal drug handbook : the ultimate prescribing guide for renal practitioners*. 2019.
4. Metformin: Pharmacokinetics. (2022). In *Micromedex* (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. GreenwoodVillage, CO: Truven Health Analytics. Přístup 18.8.2022 z <http://www.micromedexsolutions.com/> [
5. Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, et al. In Vivo Imaging of Human ¹¹C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1920-6.
6. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):359-71.
7. Bardin C, Nobecourt E, Larger E, Chast F, Treluyer JM, Urien S. Population pharmacokinetics of metformin in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(6):961-8.
8. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
9. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs*. 2018;78(18):1887-901.
10. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820926000.
11. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(1):27-31.
12. Cheng CL, Yu LX, Lee HL, Yang CY, Lue CS, Chou CH. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *Eur J Pharm Sci*. 2004;22(4):297-304.
13. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1295-300.
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado 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.
15. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(2):128-33.
16. Aberle J, Reining F, Dannheim V, Flitsch J, Klinge A, Mann O. Metformin after bariatric surgery--an acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(3):152-3.
17. Deden LN, Aarts EO, Aelfers SCW, van Borren M, Janssen IMC, Berends FJ, et al. Risk of Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA) in Patients After Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2018;28(4):1080-5.
18. van Rongen A, van der Aa MP, Matic M, van Schaik RHN, Deneer VHM, van der Vorst MM, et al. Increased Metformin Clearance in Overweight and Obese Adolescents: A Pharmacokinetic Substudy of a Randomized Controlled Trial. *Paediatr Drugs*. 2018;20(4):365-74.
19. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AND AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-59.
20. Thorell A, Hagström-Toft E. Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1226-32.
21. Mulla CM, Baloch HM, Hafida S. Management of Diabetes in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):112.

Tento text byl podroben recenzi členů Pracovní skupiny pro farmakoterapii u obézních pacientů ČOSKF a akademických pracovníků Farmakologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Vypracoval(a): PharmDr. Zuzana Jedličková

Datum: 14. 07. 2022