

BEZPEČNOSTNÍ A ÚČINNOSTNÍ PROFIL XR FORMY METFORMINŮ

v porovnání se standardní formou u pacientů s diabetem mellitus 2. typu v ČR

MUDr. Igor Karen¹, prof. MUDr. Štěpán Svačina DrSc.², Bc. Lada Lžičarová^{3,4}, doc. MUDr. Svato-
pluk Býma, CSc.⁵, Dr. Aleš Tichopád³

¹Odborný garant pro diabetologii za SVL ČLS JEP, Všeobecný praktický lékař, Benátky nad Jizerou

²III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK, Praha

³CEEOR, s.r.o

⁴Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

⁵Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

SOUHRN

Metformin patří mezi základní perorální antidiabetika užívaná při terapii diabetu mellitu 2. typu. Cílem naší studie bylo porovnat bezpečnost a účinnost jeho dvou lékových forem - lékové formy s okamžitým uvolňováním a lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Sledování: Bylo prováděno v ordinacích všeobecných praktických lékařů (počet) a diabetologů (počet) v časovém období od 28. 3. 2011 do 24. 1. 2012.

Metodika: Ve studii bylo prospektivně sledováno 314 pacientů s diabetem mellitem 2. typu poprvé indikovaných k terapii metforminem. Soubor pacientů byl rozdělen do dvou skupin podle užívané lékové formy. Data byla sledována při vstupní návštěvě a při kontrolní návštěvě u lékaře provedené po 6 měsících.

Výsledky: Studie prokázala u obou lékových forem srovnatelně stejnou účinnost na hladinu glykémie (nalačno i postprandiální) a množství glykovaného hemoglobinu. U sledovaných nežádoucích účinků byl nalezen statisticky významný ($\alpha=0,05$ %) pokles výskytu průjmů (o 6,49 %) a křečí v břiše (o 4,23 %) u formy s prodlouženým uvolňováním v porovnání s formou s okamžitým uvolňováním. Dále se u formy s prodlouženým uvolňováním vyskytlo o 9 % méně pacientů s více než jedním nežádoucím účinkem ve srovnání s formou s okamžitým uvolňováním.

Závěr: Forma metforminu s prodlouženým uvolňováním vykazuje nižší četnost průjmů a křečí v břiše než forma s okamžitým uvolňováním. Nižší výskyt těchto nežádoucích účinků a užívání v jedné denní dávce při terapii metforminem lékovou formou s prodlouženým uvolňováním se může projevit v lepší compliance pacienta a zároveň zvýší komfort dlouhodobé léčby.

■ ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je dle WHO definován jako chronické metabolické onemocnění, které vzniká v důsledku nedostatečné produkce nebo neefektivního využití inzulínu, což vede k hyperglykémii (1). Počet osob s onemocněním DM každoročně stoupá. Odhad celosvětového výskytu osob s DM dle International Diabetes Federation za rok 2011 je 366 milionů (2). Dle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v České republice v roce 2010 léčeno 806 230 osob s DM (739 859 s DM 2. typu (T2DM)), což představovalo nárůst prevalence téměř o 3 % oproti předchozímu roku (783 321 s DM; 717 365 s T2DM) (3,4). V roce 2011 to bylo více než 850 000 pacientů, další část pacientů s diabetem zůstává stále ještě nediodagnostikována (odhaduje se více než 2 % obyvatel). Terapie T2DM zahrnuje jak režimová opatření, tak farmakologickou te-

rapii. V terapii T2DM je metformin doporučován jako základní lék Americkou diabetologickou společností, Evropskou diabetologickou společností, Českou diabetologickou společností i Společností všeobecného lékařství ČLS JEP, ale i dalšími odbornými společnostmi.

Metformin je biquanid s antihyperglykemickými účinky. Metformin zvyšuje citlivost tkání na insulin (insulinový senzitivizér) a vychytávání glukózy v periferních tkáních, dále snižuje glukoneogenezi v játrech (5). Metformin snižuje jak bazální, tak postprandiální glykémii přibližně o 25 % (6). Podle prospektivní studie provedené Trunerem metformin snižuje u pacientů mortalitu na kardiovaskulární komplikace (7). Výhodou této léčivé látky je, že nestimuluje uvolňování inzulínu a nevyvolává tak hypoglykémii, což bývá častým problémem u jiných perorálních antidiabetik nebo inzulínu. Metformin také nepůsobí



MUDr. Igor Karen

**Real-world study,
observační studie,
extended release.**

Primárním cílem studie bylo porovnání bezpečnosti a účinnosti XR lékové formy metforminu s IR formou s okamžitým uvolňováním.

Sledované NÚ: hypoglykémie, ústní dyskomfort, nauzea, vomitus, flatulence, nadýmání/plynatost, průjem, řídká/nutková stolice, křeče v břiše, abnormality v jaterních testech a kožní reakce.

Sledované parametry léčby: -glykémie na lačno, -g. postprandiální, -glykovaný hemoglobin.

zvyšování hmotnosti. (7). V základním algoritmu terapie T2DM je lékem první volby metformin, pouze v případě kontraindikací je zvolena alternativní terapie (8). Mezi kontraindikace pro terapii metforminu patří přecitlivělost na metformin, diabetická ketoacidóza, akutní renální selhání, chronická renální dysfunkce, jaterní nedostatečnost, chronické jaterní onemocnění (kromě steatózy) alkoholismus a kojení. Dále je metformin kontraindikován u pacientů se srdečním selháním NYHA III či IV. stupně, dehydrataci a hypoxických či šokových stavech. Přechodně je metformin kontraindikován u těžkých akutních infekcí, u RTG kontrastních vyšetření a individuálně u předoperačního a pooperačního období. Metformin může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími antidiabetickými léky či inzulinem.

Léčivé přípravky obsahující metformin jako jedinou účinnou látku můžeme rozdělit na přípravky s formou s okamžitým uvolňováním (Immediate-Release - IR) a formou s prodlouženým uvolňováním (Extended-Release - XR). Absorpce metforminu XR je ve srovnání s metforminem IR výrazně pomalejší. Čas pro dosažení maximální plazmatické koncentrace je 7 hodin u metforminu XR a 3 hodiny u metforminu IR (9). Bylo zjištěno, že jednou denně podávaný metformin XR je stejně účinný a bezpečný jako dvakrát denně podávaný metformin IR. Snížená frekvence dávkování tedy umožňuje zvýšit počáteční dávkování, zvyšuje pohodlí pacientů a snižuje potenciální závislost na této terapii (10).

Je všeobecně akceptována skutečnost, že výsledky klinické praxe se mohou lišit od výsledků klinických studií. Nejčastějšími důvody jsou compliance pacienta, dávkování, kontraindikace, doprovodná medikace a rozdíl mezi klinicky studovanou populací a reálnou populací. Cílem této studie bylo především zhodnotit, zda lze i v reálné praxi dosledovat rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi dvěma lékovými formami téže účinné látky i přes vysokou heterogenitu léčné populace a jiné rušivé faktory v podmínkách ambulantní praxe České republiky zastoupené praktickými lékaři a diabetology.

■ MATERIÁL A METODIKA

Uspořádání a cíle studie

Tato studie byla neintervencním, observačním, prospektivním, dvouramenná a multicentrická s horizontem sledování cca 6 měsíců. Studie probíhala v 51 centrech v celé ČR, z toho 21 center s diabetologickou specializací a 30 center se specializací všeobecný praktický lékař. Do studie bylo zahrnuto 314 pacientů s diagnostikovaným T2DM. Studie sledovala pacienty prospektivně po dobu 6 měsíců od vstupní návštěvy. Zjištěná data byla lékařem zaznamenána do elektronického webového dotazníku (PatientMonitorTM,

CEEOR s.r.o) na vstupní návštěvě a koncové návštěvě zhruba po 6 měsících od vstupní návštěvy. Během studie nebyly sledovány konkrétní přípravky, nýbrž veškeré na trhu dostupné metforminy v čisté formě (tedy včetně XR formy). Přípravky, které jsou kombinací metforminu s jinou léčivou látkou v jednom léčivém přípravku, nebyly do studie zahrnuty.

Primárním cílem studie bylo porovnání bezpečnosti a účinnosti XR lékové formy metforminu s IR formou s okamžitým uvolňováním. V rámci účinnosti byla hodnocena hladina naměřené glykémie a hodnota HbA_{1c}. Bezpečnost obou forem metforminu byla hodnocena z hlediska výskytu následujících nežádoucích účinků (NÚ): hypoglykémie, ústní dyskomfort, nauzea, vomitus, flatulence, nadýmání/plynatost, průjem, řídká/nutková stolice, křeče v břiše, abnormality v jaterních testech a kožní reakce.

Sekundárním cílem bylo porovnání četnosti nasazování doprovodné medikace, kterou bylo nutné využít na kompenzaci diabetu v průběhu této studie. Sledována byla především nutnost využití medikace na arteriální hypertenzi a dyslipidémii. Dále bylo cílem porovnání četnosti změn léčby z původně vybrané formy metforminu na jinou.

Vstupní a vylučovací kritéria

Studie byla observační s maximálním důrazem na sledování reálné klinické praxe v podmínkách České republiky. Byla tedy činěna snaha o minimální vymezení sledované populace pacientů a maximálně věrný záchyt vzorku pacientů reálně léčených metforminem dle uvážení lékaře. Hlavními vstupními kritérii pro zařazení do studie byly onemocnění T2DM a indikace metforminu na poslední návštěvě a to v monoterapii nebo jako add-on terapii k jiné terapii. Vylučovacím kritériem byla fixní kombinace metforminu s jinou léčivou látkou (v jednom léčivém přípravku) a chybějící informace o datu záchytu onemocnění, roku narození a pohlaví pacienta. Mezi sledované parametry průběhu léčby patřily z hlediska účinnosti hodnoty glykémie jak na lačno, tak postprandiální a množství glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v procentech. Dále byl z hlediska bezpečnosti terapie lékovou formou XR a IR sledován výskyt těchto nežádoucích účinků (NÚ): hypoglykémie, ústní dyskomfort, nauzea, vomitus, flatulence, nadýmání/plynatost, průjem, řídká/nutková stolice, křeče v břiše, abnormality v jaterních testech a kožní reakce.

Validace dat a datové soubory

Validace dat proti chorobopisům nebyla naplánována, neboť by vyžadovala identifikaci a tím i souhlas pacienta. Získaná data jsou plně anonymní. Byla provedena individuální statis-

tická kontrola všech zadaných hodnot a trendů u jednotlivých center, přičemž podezřelé zápisy byly konzultovány s centry. Zpětná kontrola byla možná díky identifikačnímu číslu zadanému lékařem. V rámci validace dat celkového souboru získaných od center byla stanovena kritéria kvality zadaných hodnot u všech proměnných a byl definován validovaný soubor zápisů. Tento soubor byl využit pro porovnání bezpečnosti a účinnosti obou studovaných lékových forem metforminu.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí software SAS (verze 9.2 pro MS Windows) podle předem zpracovaného plánu statistické analýzy. Všechny proměnné byly vyhodnoceny metodami deskriptivní statistiky. Metrické proměnné byly analyzovány pomocí průměru a parametru rozptylu (směrodatná odchylka, kvartyly, rozptyl, minimum, maximum), kategoriální a dichotomické proměnné byly analyzovány pomocí absolutních a relativních četností.

Jelikož ve studii nebyla postulována apriorní hypotéza, měla veškerá inferenční statistická porovnání pouze explorativní charakter. Všechny testy byly prováděné na hladině významnosti =0,05. Pro porovnání četnosti výskytu nežádoucích účinků byl použit Chi-kvadrát test bez adjustace na vícenásobná porovnávání. Účinnostní proměnné byly porovnávány pomocí analýzy kovariance (ANCOVA) SAS procedurou GLM s adjustací na výchozí hodnotu sledované proměnné.

■ VÝSLEDKY

Popis souboru

Celkový soubor obsahoval N=344 pacientů, z toho NIR=184, NXR=160. Validovaný soubor obsahoval 314 pacientů. Velikost validovaného souboru byla N=314, z toho NIR = 171, NXR = 143. Průměrný věk žen léčených XR formou byl 63,35 let (SD=11,34), u IR byl průměrný věk žen 63,20 let (SD=12,25). Průměrný věk mužů léčených XR formou byl 61,11 let (SD=10,86), u IR byl průměrný věk mužů 60,35 let (SD=12,01).

Tabulka 1: Demografické a základní klinické údaje ze vstupní návštěvy

Parametr	Metformin XR	Metformin IR
n	143	171
Pohlaví		
Žena	78 (54,5)	88 (51,5)
Muž	65 (45,5)	83 (48,5)
Průměrný věk		
Žena	63,35 ± 11,34	63,20 ± 12,25
Muž	61,11 ± 10,86	60,35 ± 12,01

Délka trvání DM (roky)		
Žena	4,55 ± 5,55	3,33 ± 4,56
Muž	3,34 ± 4,23	4,95 ± 10,69
BMI (kg/m ²)		
Žena	31,65 ± 6,25	31,97 ± 6,44
Muž	30,95 ± 4,84	31,81 ± 4,82
Tepová frekvence	75,90 ± 9,40	74,24 ± 9,01
Systolický tlak	136,01 ± 13,57	140,66 ± 15,24
Diastolický tlak	79,80 ± 9,11	82,69 ± 9,54

Účinnost a bezpečnost

V obou větvích došlo na kontrolní návštěvě k poklesu hladiny glykémie z počáteční hodnoty 8,29mmol/l (SD=2,71) u větve XR a 8,56mmol/l (SD=2,57) u větve IR na hodnoty 6,63mmol/l (SD=1,96) u XR a 6,59mmol/l (SD=1,62) u IR (Tabulka 2). Při měření postprandiálně došlo na koncové návštěvě k poklesu hladiny glykémie o 3,51 mmol/l (XR) a 3,20 mmol/l (IR). Při měření na lačno došlo k poklesu o 1,57 mmol/l (XR) a 1,93 mmol/l (IR). Rozdíly mezi oběma větvemi nebyly statisticky významné.

U parametru HbA1c došlo na koncové návštěvě k poklesu o 0,85 % (XR) a 1,19 % (IR).

Dosažené změny v glykemii a HbA1c nebyly statisticky významně rozdílné mezi oběma větvemi. Při porovnání účinnosti z hlediska poklesu hladiny glykémie jsou tedy lékové formy XR a IR srovnatelné. Při porovnání účinnosti z hlediska poklesu hodnot HbA1c jsou tedy lékové formy XR a IR srovnatelné.

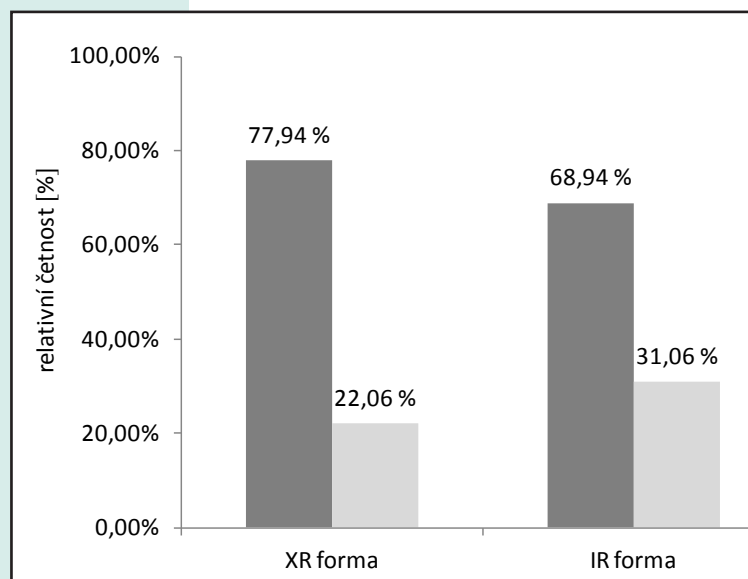
Při kontrolní návštěvě se u lékové formy XR vyskytlo o 9,00 % méně pacientů s více než jedním nežádoucím účinkem v porovnání s formou IR (Graf 1). Bylo zjištěno, že u XR formy byl ve srovnání s IR formou staticky významný (Chi-kvadrát; p<0,05) pokles výskytu průjmů o 6,49 % a výskyt křečí v břiše o 4,23 % (Tabulka 2). Ostatní změny ve výskytu NÚ nebyly statisticky významné. Statistická významnost byla testována pouze explorativně, nebyla tedy provedena adjustace na vícenásobná porovnávání jednotlivých nežádoucích účinků.

Medikace a doprovodná medikace

Během studie byly zjištěny informace o nasazené lékové formě metforminu (IR nebo XR) a změnách vybrané lékové formy. V rámci vybraného metforminu bylo zjišťováno i dávkování a síla daného léčiva. Dále lékaři zaznamenali medikaci užitou na arteriální hypertenzi a dyslipidémii. Zaznamenáno bylo i užití další medikace na kompenzaci DM, farmakologická interven-

ce z důvodu onemocnění přidruženému k DM a chronická medikace.

Graf 1: Relativní četnost pacientů s 1 a více NÚ dle větve



Tabulka 2:

Parametr	Metformin XR	Metformin IR
n	143	171
Glykémie		
Vstupní návštěva	8,29 ± 2,69	8,56 ± 2,60
Kontrolní návštěva	6,63 ± 1,41	6,59 ± 1,45
Změna	-1,66 (-20,20)	-1,97 (-23,01)
HbA1c		
Vstupní návštěva	5,68 ± 1,64	6,07 ± 1,85
Kontrolní návštěva	4,83 ± 0,98	4,88 ± 0,92
Změna	-0,85 (-14,96)	-1,19 (-19,60)
Výskyt NÚ		
Hypoglykémie	0	0
Porovnání XR proti IR		0,00 %
Ústní dyskomfort	3 (2,2)	3 (1,9)
Porovnání XR proti IR		+0,35 %
Nauzea	2 (1,5)	6 (3,7)
Porovnání XR proti IR		-2,26 %
Vomitus	1 (0,7)	3 (1,9)

Porovnání XR proti IR		-1,12 %	
Flatulence	16 (11,8)		17 (10,6)
Porovnání XR proti IR		+1,20 %	
Nadýmání/plynatost	23 (16,9)		21 (13,0)
Porovnání XR proti IR		+3,78 %	
Průjem	3 (2,2)		14 (8,7)
Porovnání XR proti IR		-6,49 % (p<0.05)	
Řídká/nutkavá stolice	3 (2,2)		7 (4,3)
Porovnání XR proti IR		-2,14 %	
Křeče v břiše	1 (0,7)		8 (5,0)
Porovnání XR proti IR		-4,23 % (p<0.05)	
Abnormality v jaterních testech	1 (0,7)		6 (3,7)
Porovnání XR proti IR		-2,99 % (p<0.1)	
Kožní reakce	0		1 (0,6)
Porovnání XR proti IR		-0,62 %	

Metformin

Lékaři zaznamenali využití celkem 12 různých metforminů. Během celé studie byl v rámci formy XR nejčastěji nasazován „Glucophage XR“, v rámci IR formy „Siofor“.

Na počátku studie bylo pro formu XR indikováno 143 pacientů, pro formu IR 171 pacientů. Na koncové návštěvě bylo na formu XR indikováno 146 pacientů a na formu IR 168 pacientů. Během studie tedy došlo ke změně medikace u 3 pacientů a to z formy IR na formu XR.

Dávkování 1x denně u formy XR bylo na vstupní návštěvě u 86,7 % pacientů, u formy IR u 49,1 % pacientů. Síla léčiva 500 mg u formy XR byla na vstupní návštěvě užita u 94,4 % pacientů, u formy IR u 66,1 % pacientů. Ze studie tedy vyplývá, že pacienti indikovaní pro léčbu formou XR museli své léky užívat méně často a užívali léčivo o nižší síle, což znamená vyšší komfort při užívání lékové formy XR.

Během studie došlo také ke změnám frekvence dávkování a užívané dávky v rámci jednotlivých forem. U obou forem došlo k nárůstu užití metforminu 2x denně – u XR formy o 2,0 %, u IR

využití celkem 12 různých metforminů

nejčastěji nasazován Glucophage XR

formy o 2,1 %. K nárůstu užívání léku 3x denně došlo pouze u formy IR, a to u 1,5 % pacientů. U obou forem došlo k nárůstu užití síly 850 mg – u XR formy o 1,4%, u IR formy o 1,8 %. K nárůstu užívání síly 1000 mg došlo pouze u formy IR, a to u 0,5 % pacientů.

Medikace arteriální hypertenze

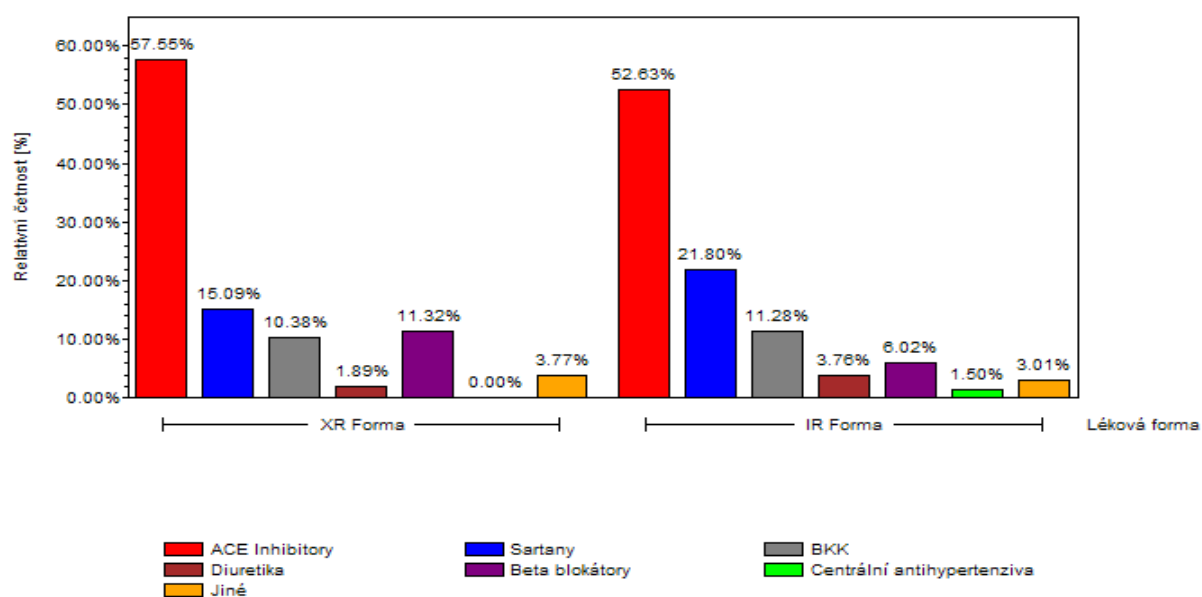
Při zadávání medikace na arteriální hypertenzi měli lékaři na výběr ze 7 možností: ACE inhibitory, sartany, BKK (blokátory kalciových kanálů), diuretika, beta blokátory, centrální anti-hypertenziva a jiné. Při medikaci byla nejčastěji

nasazována léčiva ze skupiny ACE inhibitorů – 54,81 % (Graf 2). Při srovnání užití medikace na arteriální hypertenzi dle lékových forem nebyl pozorován výrazný rozdíl.

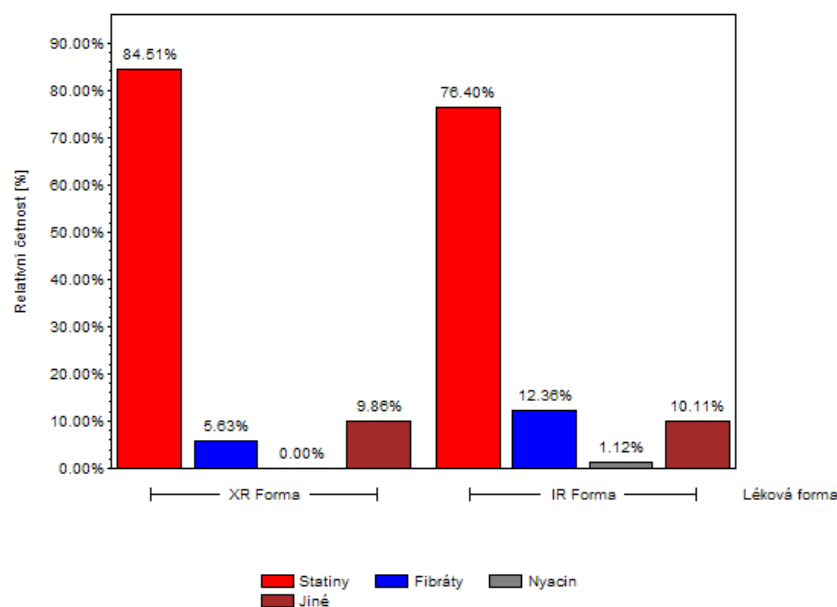
Medikace na léčbu dyslipidémie

Při zadávání medikace na dyslipidémii měli lékaři na výběr ze 4 možností: statiny, fibráty, nyacin a jiné. Při medikaci byla nejčastěji nasazována léčiva ze skupiny statinů – 80,00 % (Graf 3). Při srovnání užití medikace na dyslipidémii dle lékových forem nebyl pozorován výrazný rozdíl.

Graf 2: Relativní četnost užití medikace na arteriální hypertenzi



Graf 3: Relativní četnost užití medikace na dyslipidémii



Statisticky významné snížení výskytu průjmů a křečí v břiše u XR formy metforminu ve srovnání s IR formou.

Možnost podávání v jedné denní dávce u XR formy metforminu.

XR forma = lepší compliance, lepší efektivita terapie.

XR formu lze považovat za výhodnější ve srovnání s formou IR.

Další medikace

Při léčbě DM někdy dochází k využití i dalších léků. Během studie bylo zjištěno užití 1 léku na kompenzaci DM u 16,1 % pacientů XR formy a u 10,5 % pacientů IR formy. 2 léky na kompenzaci DM užílo pouze 3,5 % u XR a 0,6 % u IR formy. 3 léky na kompenzaci DM nebyly použity ani u jedné lékové formy.

Farmakologická intervence na přidružená onemocnění byla na kontrolní návštěvě užitá u 7,5 % pacientů XR formy a u 10,1 % pacientů IR formy. Během studie došlo k zaznamenání užívání chronické medikace. Byl pozorován pokles užití chronické medikace, ne však o více než 10 %.

V případě, že pacient užíval chronickou medikaci, pak ve více než 50 % u obou větví užíval 2 nebo více léčivých přípravků.

■ DISKUZE

Počet osob s DM 2. typu každoročně stoupá v ČR o cca 30 000 nových pacientů léčených v systému veřejného zdravotního pojištění (3,4). Dle současných poznatků implementovaných do Doporučených postupů ČDS a SVL ČLS JEP již není v léčbě T2DM dieta dostačující (11). Jako lék první volby a zlatý standard v terapii T2DM by měl být zvolen metformin (vhodný je u cca 90-95 % nově zachycených pacientů s DM 2. typu), pokud není u pacienta kontraindikován či výše hladiny glykémie nevyžaduje léčbu inzulinem (5, 11, 12). Cílem této studie bylo porovnat bezpečnost a účinnost XR a IR lékových forem metforminu. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli nově indikováni pro léčbu metforminem. Do studie bylo zapojeno celkem 51 center, z toho 21 center s diabetologickou specializací a 30 center se specializací všeobecný praktický lékař.

Hladiny glykémie po užití lékové formy XR a IR byly při kontrolní návštěvě srovnatelné. Z uvedené vyplývá, že u obou lékových forem dochází k poklesu hladiny glykémie. Stejný trend poklesu byl zaznamenán i u HbA1c. Ze zaznamenaného poklesu hladin glykémie a HbA1c je tedy patrné, že účinnost obou forem je srovnatelná. Statisticky významný pokles HbA1c u pacientů s T2DM, při porovnání skupiny léčené XR a IR formou metforminu, prokázala také studie, kterou provedl Schwarz et al. (10). Účinek na snížení HbA1c u osob s T2DM léčených IR formou metforminu (13, 14) i XR formou (15, 16) prokázalo několik studií.

Bezpečnost lékových forem IR a XR byla porovnána na základě výskytu nežádoucích účinků zjištěných na kontrolní návštěvě u lékaře. Ze zjištěných dat vyplývá, že léková forma IR má po 6 měsících o 9 % více pacientů s 1 a více nežádoucími účinky než XR forma. Z NÚ se nejvíce vyskytovala flatulence, nadýmání, průjem. Nejméně se vyskytla hypoglykémie (0

pacientů) a kožní reakce (1 pacient). Při pohledu na statisticky významné změny v četnosti výskytu jednotlivých NÚ pozorujeme dva statisticky významné rozdíly ve prospěch XR formy. Nejvíce významný pokles při použití XR formy byl zaznamenán u výskytu průjmu následovaný poklesem výskytu křečí v břiše. Jiná studie provedená u 526 pacientů prokázala vyšší výskyt nauzey u pacientů užívající IR formu metforminu ve srovnání s pacienty užívajícími XR formu (10). Vzhledem k celkově nižšímu výskytu nežádoucích účinků lze XR formu považovat za bezpečnější ve srovnání s formou IR.

Údaje zjištěné o předepsaných léčivech ukázaly, že při srovnání s formou IR, užívají pacienti s formou XR své léky méně často a užívají léky o nižší síle, z čehož vyplývá vyšší komfort jejich léčby a s velkou pravděpodobností i jejich vyšší compliance.

■ ZÁVĚR

V naší studii jsme prokázali srovnatelnou účinnost IR a XR lékové formy metforminu podávané při terapii DM 2. typu v ordinacích jak všeobecných praktických lékařů, tak diabetologů. Současně byl prováděn monitoring hladiny glykémie na lačno i postprandiální glykémie a HbA1c, kde nebyly zjištěny žádné terapeutické rozdíly. Lze tedy konstatovat, že porovnání účinnosti z hlediska poklesu hladiny glykémie a HbA1c, jsou tedy lékové formy XR a IR srovnatelné. V této studii jsme ovšem prokázali statisticky významné snížení výskytu průjmů a křečí v břiše u XR formy metforminu ve srovnání s IR formou.

Vzhledem k nižšímu výskytu NÚ a možnosti podávání v jedné denní dávce u XR formy metforminu můžeme předpokládat lepší compliance (adherence i perzistence léčby) i komfort pacientů a následně tedy i lepší efektivitu terapie T2DM. Tato studie ověřila i přímou možnost nasazení XR formy metforminu při zahajování terapie DM 2. typu.

Vzhledem k celkově nižšímu výskytu nežádoucích účinků lze XR formu považovat za výhodnější ve srovnání s formou IR.

LITERATURA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Diabetes*. [online]. nevedeno [cit. 2012-08-06]. Dostupné z: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/
2. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas: The Global Burden*. [online]. nevedeno [cit. 2012-08-06]. Dostupné z: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/

3. SRB, T. Activity of the branch of diabetology, care for diabetics in 2010. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2011, č. 26/11 [cit. 2012-08-06]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/en/fast-information/activity-branch-diabetology-care-diabetics-2010>
4. Anonymous. Activity of the branch of diabetology, care for diabetics in 2009. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2010, č. 23/10 [cit. 2012-08-06]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/en/fast-information/activity-branch-diabetology-care-diabetics-2010>
5. HOLMAN, R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. *Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. 2007, 13, s. 13-20.
6. Howlett, HC, Bailey, CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1999, 20 (6), s. 489-503.
7. UK Prospective Diabetes 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, s. 854-865. ISSN
8. Kirpichnikov, D, McFarlane, SI, Sowers, JR. Metformin: an update. *Annals of internal medicine*. 2002, 137 (1), s. 25-33.
9. Timmins, P, Donahue, S, Meeker, J, Marathe, P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clinical pharmacokinetics*. 2005, 44 (7), s. 721-729
10. Schwartz, S, Fonseca, V, Berner, B, Cramer, M, Chiang, YK, Lewin, A. Efficacy, Tolerability, and Safety of a Novel Once-Daily Extended-Release Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006, 29 (4), s. 759-764
11. Haluzík, M. Epidemiologie, diagnostika a léčba diabetes mellitus 2. typu. *Kapitoly z kardiologie*. 2011, 3 (3), s. 82-88.
12. Szabó, M. Metformin – lék první volby v terapii diabetiků 2. typu. *Medi news*. 2009. 7-8, s. 18.
13. Garber, AJ, Duncan, TG, Goodman, AM, Mills, DJ, Rohlf, JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American journal of medicine*. 1997. 103(6), s. 491-497
14. Dornan, TL, Heller, SR, Peck, GM, Tattersall, RB. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care*. 1991, 14 (4), s. 342-344.
15. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clinical therapeutics*. 2003, 25 (2), s. 515-529.
16. Fujioka, K, Brazg, RL, Raz, I, Bruce, S, Joyal, S, Swanink, R, Pans, M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (GlucoPhage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005, 7 (1), s. 28-39.