



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Metforminum w wybranych  
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.2.2017

Data ukończenia: 3 lutego 2020 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	7
3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	12
<b>4. Piśmiennictwo .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>17</b>
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	17

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.2.2017, na podstawie którego zostały wydane niżej przedstawione opinie Rady Przejrzystości:

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 75/2017 z dnia 20 marca 2017 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną metforminum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminum w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów.</p> <p>Wzrastająca liczba przypadków insulinooporności powoduje również zwiększenie ryzyka dalszych poważnych zaburzeń metabolicznych (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa). Zdaniem ekspertów upoważnia to do wsparcia farmaceutycznego, w którym metforminum odgrywa znaczącą rolę.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 12 marca 2015 r.**</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną metforminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dowody naukowe uzasadniają stosowania metforminum w zakresie zespołu insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS). Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne uwzględniające zastosowanie metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Metformina zalecana jest u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, jako leczenie wspomagające płodność (wywołanie owulacji) w połączeniu z cytrynianem klomifenu. Ponadto rekomenduje się stosowanie metforminy u pacjentek z PCOS W pierwszej linii leczenia zmian skórnych, powikłań ciąży oraz otyłości. Odnaleziono jedną niskiej jakości rekomendację zastosowania metforminy dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy u chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.**</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię</b> w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancje czynne: metformina (...), wymienionych poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy);</li> <li>2. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy;</li> <li>3. Zespół policystycznych jajników "</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Skuteczność metforminy (...) w następujących stanach: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników (metformina), (...) została potwierdzona w badaniach naukowych.”</p>

\* [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/OPZ/U\\_11\\_100\\_170320\\_opinia\\_75\\_metforminum\\_off\\_label.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/OPZ/U_11_100_170320_opinia_75_metforminum_off_label.pdf)

[dostęp: 29.01.2020 r.]

\*\* raport nr OT.434.30.2016

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

## 2. Rekomendacje kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dot. oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych metforminy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Nr: BOR.434.2.2017).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Trip - <https://www.tripdatabase.com/> (zastosowano słowo kluczowe: metformin).

Wyszukiwanie przeprowadzono 27-28.01.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono po jednej wytycznej praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii przerostu endometrium (SOGC 2019), hirsutyizmu (ES 2018) i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (AASLD 2018). Wytyczne międzynarodowe ES 2018 i amerykańskie AASLD 2018 nie zalecają stosowania metforminy w omawianych wskazaniach, natomiast w wytycznych kanadyjskich SOGC 2019 przedstawiono informację, iż metformina może być dodana do terapii podstawowej po leczeniu chirurgicznym

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>SOGC 2019 (Kanada)</b>	<p>Dokument przedstawia wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Położnictwa i Ginekologii dot. klasyfikacji i leczenia przerostu endometrium.</p> <p>Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym literatury. Poziom dowodów określono na podstawie metodologii GRADE.*</p> <p>Atypowy przerost endometrium / neoplazji szyjki macicy - Opcje leczenia i okres kontrolny po leczeniu chirurgicznym:</p> <p>W wytycznych wskazano, iż <b>metformina</b> może być dodana do terapii podstawowej, aby zwiększyć efektywność terapii nawet w przypadku braku występowania zespołu metabolicznego.</p> <hr/> <p>* GRADE Working Group, Schunemann H, Bro_zek J, et al, (editors). The GRADE Handbook. GRADE Working Group; 2013. Available at: <a href="http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html">http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html</a> [dostęp: 28.01.2020 r.]</p>
<b>ES 2018 (Świat)</b>	<p>Dokument przedstawia wytyczne Towarzystwa endokrynologicznego dot. diagnozy i leczenia hirsutyizmu u kobiet w stanie przedmenopauzalnym.</p> <p>Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym literatury. Poziom dowodów określono na podstawie metodologii GRADE.^</p> <p>Leki obniżające poziom insuliny – zaktualizowane dane pochodzące z przeglądów systematycznych i metaanaliz.</p> <p>Zmniejszenie poziomu insuliny farmakologicznie osłabia hiperandrogenemię. Metformina, jako lek obniżający poziom insuliny, był stosowany w wielu wskazaniach u kobiet z PCOS, w tym w nadmiernym owłosieniu. W metaanalizie ośmiu RCT z 2008 r. <b>metformina</b> nie była skuteczniejsza od placebo w leczeniu hirsutyizmu i odradzamy jej stosowanie. Podobne wyniki zaobserwowano w naszym zaktualizowanym przeglądzie systematycznym dziewięciu prób klinicznych; w zbiorczej analizie metformina nie była bardziej skuteczna niż placebo w obniżaniu wskaźników hirsutyizmu. Nasze wyniki są zgodne z innymi metaanalizami dotyczącymi leczenia metforminą przypadków hirsutyizmu.</p> <hr/> <p>^Atkins D, Best D, Briss PA. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.</p>
<b>AASLD 2018 (USA)</b>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, ang. Nonalcoholic Fatty Liver Disease) Amerykańskiego towarzystwa badań nad chorobami wątroby.</p> <p>Dokument zawiera wytyczne opracowane przez panel ekspertów. Przedstawione wytyczne (nie zalecenia), są przedstawiane, aby pomóc klinicyście zrozumieć i wdrożyć najnowsze dowody naukowe.</p> <p><u>Leki zwiększające wrażliwość na insulinę – Metformina.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie rekomenduje się stosowanie <b>metforminy</b> u dorosłych pacjentów cierpiących na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.</li> </ul> <p>W kilku badaniach oceniano wpływ metforminy na poziomy aminotransferazy i/lub obraz histologiczny wątroby u pacjentów z NASH. Chociaż kilka badań wykazało poprawę aktywności aminotransferaz w surowicy i insulinooporność, metformina nie poprawia znacząco obrazu histologicznego wątroby. W dwóch opublikowanych metaanalizach stwierdzono, że leczenie metforminą nie poprawiło obrazu histologicznego wątroby u pacjentów z NAFLD i NASH.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie dzieci – farmakoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie nie przynosi korzyści dzieciom z NAFLD i dlatego nie powinna być przepisywana do specyficznego leczenia NAFLD lub NASH. Wpływ metforminy podawanej w większej dawce nie jest znany.</li></ul>

**AASLD** - American Association for the Study of Liver Diseases; **ES** - Endocrine Society; **SOGC** - The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania:

- Metforminum we wskazaniu: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.01.2020 r. w bazie medycznej Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier B.V.) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17.01.2017 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.2.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Interwencje, populacja:** Metformina, pacjenci z zespołami insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku w analizowanych populacjach pacjentów.

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane byłyby dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia:

- o *Mantovani 2020* – przegląd systematyczny, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antyhiperglikemicznych w leczeniu bezalkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) lub alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH).
- o *He 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem jest ocena roli metforminy w leczeniu pacjentów z guzkami tarczycy i opornością na insulinę.
- o *Sun 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa metforminy w poprawie wskaźnika HOMA-IR i innych laboratoryjnych wskaźników u dzieci i młodzieży z otyłością.
- o *Alqudah 2018* – przegląd systematyczny z metaanalizą badań oceniających ryzyko stanu przedrzucawkowego u kobiet z wysokim ryzykiem insulinooporności leczonych metforminą przed lub w czasie ciąży.
- o *Campbell 2018* – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo intensywnej insulinoterapii, sekretagogów insuliny i substancji uczulających na insulinę u pacjentów z oparzeniami.
- o *Sui 2018* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem jest ocena efektów terapii metforminą na zmniejszenie objętości łagodnego guzka tarczycy u osób z insulinoopornością (IR).
- o *Lee 2017* – przegląd systematyczny, którego celem jest ocena roli stosowania metforminy jako terapii wspomagającej w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego trądziku u osób, u których nie zdiagnozowano PCOS lub nadmiaru androgenów.
- o *Said 2017* – przegląd systematyczny, którego celem jest ocena odpowiedzi na leczenie metforminą, tiazolidynodionami (TZD) oraz witaminą E u dorosłych pacjentów z bezalkoholowym stłuszczeniem wątroby. Dodatkowo oceniano parametry biochemiczne, w tym HOMA-IR.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje z ww. przeglądów.

## 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 3. Skrókowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
<p><b>Mantovani 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, ClinicalTrials.Gov, Cochrane Database of Systematic Reviews (data odcięcia do września 2019 r.).</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antyhiperglikemicznych w leczeniu bezalkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) lub alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH).</p> <p>W 6 RCT (Bugianesi 2005, Haukeland 2009, Omer 2010, Lavine 2011, Razavizade 2013, Rana 2016) oceniano efektywność metforminy w NAFLD. Większość z populacji włączonych do badań nie miała cukrzycy (&gt;90%).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina (1000-3000 mg/d)</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rozyglitazon (4 mg/d),</li> <li>Witamina E,</li> <li>dieta,</li> <li>placebo.</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do 12 mies.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena parametrów wątrobowych,</li> <li>Poziom aminotransferazy w surowicy</li> <li>Zmiana masy ciała,</li> <li>Poziom HbA1c,</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, w tym kontrolowane placebo</li> <li>dorośli lub dzieci z NAFLD, u których stosowano leki antyhiperglikemiczne zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia NAFLD lub NASH.</li> <li>RCT, w których co najmniej 20 pacjentów przypadła na badane ramiona</li> </ul> <p><u>Populacja:</u>  N=573 (Bugianesi 2005, Haukeland 2009, Omer 2010, Lavine 2011, Razavizade 2013, Rana 2016).  Średni wiek 38 ± 15 lat;  BMI 30 ± 2,5 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p><u>Skuteczność</u>  Wśród czterech RCT obejmujących pacjentów z NAFLD potwierdzonej biopsją (z wyjątkiem badania TONIC, w którym nie wykazano żadnego korzystnego efektu), metformina wykazywała niewielki korzystny wpływ na stłuszczenie wątroby i stany zapalne, ale nie miała znaczącego wpływu na zwłóknienie wątroby i ustąpienie NASH.</p> <p>W dwóch pozostałych RCT z udziałem pacjentów z NAFLD, zdefiniowanym na podstawie obrazowania, metformina wykazywała neutralny wpływ na stłuszczenie wątroby w porównaniu z placebo lub terapią referencyjną. W większości kwalifikujących się RCT metformina wykazała znaczne zmniejszenie poziomów aminotransferazy w surowicy (szczególnie ALT w surowicy). Wpływ metforminy na masę ciała był neutralny, podczas gdy nastąpiła znaczna poprawa poziomów HbA1c (~ 0,8-1%).</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>  Metformina była ogólnie dobrze tolerowana, chociaż w badaniu odnotowano większe odstawienie z powodu działań niepożądanych (głównie objawy żołądkowo-jelitowe) w grupie metforminy w porównaniu z placebo.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u>  RCT potwierdzają skuteczność niektórych leków przeciwhiperglikemicznych (szczególnie pioglitazonu) u pacjentów z NAFLD lub NASH, chociaż zwiększenie masy ciała po pioglitazonie może uzasadniać ostrożność. Potrzebne są dobrze zaprojektowane RCT, aby lepiej scharakteryzować skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii i terapii skojarzonej z lekami anty-hiperglikemicznymi u pacjentów z NAFLD.</p>
<p><b>He 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov, EBSCO, Scopus and SinoMed (data odcięcia do lipca 2017 r.). Przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Cel: rola metforminy w leczeniu pacjentów z guzkami tarczycy i opornością na insulinę.</p> <p>W 4 badaniach (Anil, 2015, Rezzónico 2011, Wang 2013, Wei 2015) analizowano zmiany poziomów TSH i HOMA-IR po leczeniu metforminą.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina (1000-2000 mg/d) ± insulina</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3-12 mies.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TSH,</li> <li>objętość guzków tarczycy</li> <li>zmiany HOMA-IR</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (wiek ≥ 18 lat);</li> <li>jasno określona diagnoza guzków tarczycy;</li> <li>co najmniej 10 pacjentów otrzymujących metforminę;</li> <li>populacja ze zgłoszoną średnią i odchyleniem standardowym (SD) (lub mediana i zakres) dowolnego z następujących wyników: wieńkość guzka tarczycy, poziom TSH, objętość tarczycy lub ocena modelu homeostazy dla insulinooporności (HOMA-IR).</li> </ul> <p><u>Populacja:</u>  N=146 dla 4 badań z HOMA-IR  Wiek: 46-60 lat (średni zakres)  BMI: zakres 26,4-34,5 kg/m<sup>2</sup>  Wyjściowy HOMA-IR: 3,3-4,5.</p>	<p><u>Metaanaliza</u>  Wykazano IS (istotne statystycznie) zmniejszenie poziomów HOMA-IR po leczeniu metforminą (cztery badania: [SMD = 0,90 (95%CI: 0,12; 1,67)]; p = 0,02; I<sup>2</sup> = 84%).</p> <p><u>Analiza wrażliwości</u>  Przeprowadzono metaanalizy zmiany wielkości guzka tarczycy i zmiany poziomów HOMA-IR (dwa wyniki o wysokiej niejednorodności) po leczeniu metforminą, włączając i wyłączając każde badanie. Żaden z wyników nie zmienił się po przeprowadzeniu analizy wrażliwości.</p> <p><u>Analiza metaregresji</u>  W analizie metaregresji oceniającej możliwy związek między różnicami w wyjściowych cechach klinicznych i demograficznych, a zmianami poziomami HOMA-IR, średni wiek populacji był jedynym istotnym czynnikiem prognostycznym zmian HOMA-IR (β = -0,15; p = 0,05).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u>  Metformina indukuje zmniejszenie wielkości guzka tarczycy oraz poziomów TSH i HOMA-IR u pacjentów z guzkami tarczycy</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
			i opornością na insulinę. Dla kontrastu nie stwierdzono zmian w objętości tarczycy. To, czy leczenie metforminą guzków tarczycy ma znaczenie kliniczne, musi zostać wykazane.
<p><b>Sun 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, Central, Embase, Web of science, CBM, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), i WanFang (data odcięcia: marzec 2018 r.). Przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa metforminy w poprawie wskaźnika HOMA-IR i innych laboratoryjnych wskaźników (poziomu glukozy na czczo, poziomu insuliny na czczo, poziomu HDL-C i LDL-C) u dzieci i młodzieży z otyłością.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metformina (monoterapia lub w połączeniu ze zmianą stylu życia);</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo w połączeniu ze zmianą stylu życia;</li> </ul> <p>Punkty końcowe: przynajmniej jeden obiektywny punkt końcowy dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT;</li> <li>Populacja - dzieci lub młodzież, u których zdiagnozowano nadwagę lub otyłość.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Występowanie choroby podstawowej (np. cukrzyca, dysfunkcja wątroby, dysfunkcja nerek);</li> <li>Metformina stosowana w połączeniu z inną interwencją, brak interwencji z postaci zmiany stylu życia;</li> <li>Brak placebo w formie kontroli;</li> <li>Brak wyników badania.</li> </ul> <p>Do przeglądu włączono 11 badań RCT, w których łącznie uczestniczyło 865 pacjentów w wieku od 4 do 18 lat.</p> <p>Liczba pacjentów w poszczególnych badaniach wynosiła od 24 do 160.</p> <p>Dziennie dawki metforminy wynosiły 1000-2000 mg na dobę podawane w okresie od 8 tyg. do 18 miesięcy.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik HOMA-IR:  Zmiany dla wskaźnika HOMA-IR raportowano w 9 badaniach. W porównaniu z placebo metformina + zmiana stylu życia nie wykazała znaczącej redukcji wskaźnika HOMA-IR. [MD = -0,26 (95%CI: 0,66; 0,14); model o stałych efektach]</li> <li>Poziom glukozy na czczo [mg/dl]:  Punkt końcowy raportowany w 6 badaniach. Gdy metforminę podawano krócej niż 6 mies., wykazano IS redukcję poziomu glukozy na czczo [MD= -3,59 (95%CI: -5,70; -1,48)], gdy metforminę podawano 6 mies. lub dłużej nie wykazano IS zmiany [MD= 0,89 (95%CI: -0,95; 2,74)]. Zastosowano modele o zmiennych efektach.</li> <li>Poziom insuliny na czczo [uU/ml]:  Punkt końcowy raportowany w 7 badaniach. W porównaniu z placebo metformina + zmiana stylu życia może zmniejszać poziom insuliny na czczo [MD = -2,83 (95%CI: -4,32; -1,34); model o stałych efektach].</li> <li>Poziom HDL-C [mg/d]:  Punkt końcowy raportowany w 8 badaniach. Zastosowanie metforminy nie było związane z poprawą wyników w zakresie poziomu HDL-C [MD = 0,63 (95%CI: -0,52; 1,79); model o stałych efektach].</li> <li>Poziom LDL-C [mg/dl]:  Punkt końcowy raportowany w 6 badaniach. W porównaniu z placebo + zmiana stylu życia terapia metforminą wykazała efekt obniżający poziom LDL-C [MD = -4,29 (95%CI: -7,45; -1,12); model o stałych efektach].</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano w 10 badaniach.</p> <p>Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból brzucha, biegunka, zawroty głowy, ból głowy, nudności i wymioty. W badaniach wskazano, iż zdarzenia niepożądane mogły być rozwiązane przez redukcje dawki i zakończenie terapii.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Wyniki metaanalizy sugerują, że leczenie metforminą może poprawić poziom LDL-C. Nie wykazuje znaczącej poprawy w insulinooporności, glikemii na czczo i HDL-C. Jeśli chodzi o insulinę na czczo, analiza wrażliwości sugeruje, że wyniki metaanalizy nie są wiarygodne. To, czy metformina może poprawić insulinę na czczo, wciąż nie jest jednoznaczne. Biorąc pod uwagę potencjalne ograniczenia metaanalizy, w przyszłości potrzebne będą większe próby i wysokiej jakości badania RCT, aby potwierdzić te wnioski.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
<p><b>Alqudah 2018</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz Medline, EMBASE, Web of Science i Scopus databases (data odcięcia wyszukiwania do listopada 2016). Przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Cel: metaanaliza badań oceniających ryzyko stanu przedzucawkowego u kobiet z wysokim ryzykiem insulinooporności leczonych metforminą przed lub w czasie ciąży.</p> <p>Włączono dwa badania (RCT Chiswick 2015 i RCT Syngelaki 2016) dot. populacji pacjentek z insulinoopornością związaną z otyłością.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chiswick 2015: metformina (500-2500 mg/d) ±insulina</li> <li>Syngelaki 2016: metformina (3000 mg/d) ±insulina</li> </ul> <p>Komparator: placebo</p> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chiswick 2015: 12-16 tyg.</li> <li>Syngelaki 2016: 12-18 tyg.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <p>I rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana masy urodzeniowej</li> </ul> <p>II rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia insulinooporności i stanu przedzucawkowego.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT lub badania prospektywne obserwacyjne/ kohortowe;</li> <li>Kobiety leczone metforminą w okresie przed i / lub podczas ciąży;</li> <li>kobiety, u których rozpoznano stan przedzucawkowy w oparciu o kryteria zgodne z American College of Obstetricians and Gynaecologists: co najmniej dwa kolejne pomiary ciśnienia krwi <math>\geq 140/90</math> mm Hg z białkomoczem (<math>\geq 0,3</math> g na 24 godziny lub 2+ podczas testu paskowego) udokumentowanym po 20. tygodniu ciąży.</li> <li>włączono trzy badania, w których zdefiniowano i zdiagnozowano stan przedzucawkowy z nowo pojawiającym się nadciśnieniem tętniczym i brakiem białkomoczu, ale z jednym z następujących zdarzeń: hematologiczne, zajęcie wątroby; neurologiczne, obrzęk płuc; ograniczenie wzrostu płodu lub oderwanie łożyska.</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chiswick 2015: N=221</li> <li>Syngelaki 2016: N=202</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chiswick 2015: N=222</li> <li>Syngelaki 2016: N=198</li> </ul> <p>Wiek: &gt;16 lat; BMI &gt;30kg/m<sup>2</sup> (Chiswick 2015) i 27-36 lat; BMI 36kg/m<sup>2</sup> (Syngelaki 2016)</p>	<p><u>Chiswick 2015</u></p> <p>Wykazano brak różnic IS dla porównania metformina vs. placebo dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego (n/N): 7/221 vs. 3/222 [RR=2,34 (95%CI: 0,16; 8,95)] u kobiet w okresie przed i / lub podczas ciąży.</p> <p>Wykazano brak różnic IS dla porównania metformina vs. placebo dla zmniejszenia przyrostu masy ciała (średni wzrost masy ciała w kg): 6,7 vs. 7,23 [MD= -10 (95%CI: -0,32; 0,13)] u kobiet w okresie przed i / lub podczas ciąży.</p> <p><u>Syngelaki 2016</u></p> <p>Wykazano różnice IS dla porównania metformina vs. placebo na korzyść metforminy dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego (n/N): 6/202 vs. 22/195 [RR=0,26 (95%CI: 0,11; 0,64)] u kobiet w okresie przed i/lub podczas ciąży.</p> <p>Wykazano różnice IS dla porównania metformina vs. placebo na korzyść metforminy dla zmniejszenia przyrostu masy ciała (średni wzrost masy ciała w kg): 4,28 vs 6,3 [MD= -0,92 (95%CI: -1,12; -0,71)] u kobiet w okresie przed i / lub podczas ciąży.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>W badaniach RCT wykazano wpływ stosowania metforminy u kobiet w ciąży na zmniejszenie przyrostu masy ciężarowej i zmniejszenie ryzyka stanu przedzucawkowego w porównaniu z insuliną.</p>
<p><b>Campbell 2018</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, Embase, clinicaltrials.gov i Cochrane central (data odcięcia do 2016 r.).</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa intensywnej insulinoterapii (IIT), sekretagogów insuliny i substancji zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów z oparzeniami.</p> <p>W trzech badaniach oceniano zastosowanie metforminy u pacjentów z oparzeniami. Dwa badania to RCT (Gore 2003, Gore, Wolf 2005), a trzecie badanie to próba quasi-eksperymentalna przed i po zaprojektowaniu (Gore, Herndon 2005).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina (do 850 mg/3xd) ±insulina</li> </ul> <p>Komparator: placebo±insulina</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu oparzenia, niezależnie od nasilenia (% całkowitej powierzchni ciała) lub wieku.</li> <li>Interwencja: Leczenie IIT (ogólnie zdefiniowane jako schematy podawania insuliny), sekretageny insuliny (takie jak sulfonilomoczniki, meglitinidy lub gliptyny) lub substancje zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę (takie jak metformina i tiazolidynodiony).</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N= od 5 do 8 w każdym z badań</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N= do 5 w każdym z badań</li> </ul> <p>Wiek: &gt;30 r.ż.</p>	<p><u>Zmiana poziomu/wartości glukozy</u></p> <p>W jednym z 3 badań oceniano wpływ metforminy na zmianę średnich wartości glukozy. Podawanie metforminy spowodowało IS spadek średniego poziomu glukozy we krwi w trakcie leczenia (139±25 mg/dl vs 184±56 mg/dl) (Gore, Wolf 2005).</p> <p>W badaniu Gore 2003 mierzono poziomy glukozy we krwi w określonych punktach czasowych. Nie wykazano IS różnicy w 24-36 godzin po oparzeniu dla pacjentów leczonych metforminą w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (162±21,6 vs 203,4±30,6 mmol/L). Jednak po otrzymaniu składników odżywczych dojelitowo u pacjentów przyjmujących metforminę odnotowano IS niższy poziom glukozy we krwi (133,2±32,4 vs 194,4±32,4 mmol/L, p &lt;0,05), podobnie jak 8 dnia po 2 godzinach odżywiania (118,8±32,4 vs 199,8±39,6 mmol/L, p &lt;0,05), ale nie po 8 godzinach odżywiania (115,2±16,2 vs 158,4±61,2 mmol/L).</p> <p>Nie wystąpiły ani zdarzenia hipoglikemiczne, ani hiperglikemiczne.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
	<p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7-9 dni.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana poziomu/wartości glukozy</li> <li>Śmiertelność</li> <li>Długość hospitalizacji</li> <li>Wychwył glukozy i uwalnianie glukozy</li> </ul>		<p><u>Śmiertelność</u></p> <p>Wydaje się, że nie doszło do żadnego zgonu wśród kohort dwóch z trzech uwzględnionych badań (Gore, Wolf 2005; Gore, Herndon 2005). W trzecim badaniu Gore 2003 jeden z pięciu pacjentów leczony metforminą zmarł, w porównaniu do dwóch z pięciu pacjentów leczonych placebo. Wszystkie te zgony miały miejsce poza okresem leczenia.</p> <p><u>Długość hospitalizacji</u></p> <p>W badaniu Gore, Wolf 2005 wskazano, że u pacjentów leczonych metforminą uzyskano 25% zmniejszenie długości hospitalizacji w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (30±14 dni vs 41±33). Jednak nie przeprowadzono analizy statystycznej i autorzy zauważyli, że tę różnicę można przypisać jednemu pacjentowi leczonemu placebo, który miał słabe gojenie się ran i wymagał przedłużenia wsparcia respiratora.</p> <p><u>Wychwył glukozy i uwalnianie glukozy</u></p> <p>W 2 próbach (Gore 2003 i Gore, Wolf 2005) badano wpływ metforminy na wychwył glukozy i uwalnianie glukozy u pacjentów z oparzeniami. W Gore 2003 wychwył glukozy był IS zwiększony u pacjentów leczonych metforminą (3,1±0,3 vs 5,8±0,5 ml/kg/min, p &lt;0,05), ale nie zmienił się istotnie w grupie placebo (3,4±0,3 vs 3,6±0,4 ml/kg/min).</p> <p>W Gore 2003 wychwył glukozy podczas hiperinsulinemiczno-eugl kemicznego okresu był IS wyższy w grupie pacjentów otrzymujących metforminę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (40,5±18,1 vs 12,9±6,3 mmol/kg/min, p &lt;0,05). Stwierdzono IS niższy wskaźnik uwalniania glukozy (Gore 2003) u pacjentów leczonych metforminą w porównaniu z wartością wyjściową (9,4±3,7 vs 4,6±1,9 mmol/kg/min, p &lt;0,05), jednocześnie ww. wskaźnik u pacjentów otrzymujących placebo był nieistotny statystycznie (11,8±4,9 vs 16,4±8,2).</p> <p>W badaniu Gore 2003 uwalnianie glukozy na czczo było IS niższe w grupie pacjentów leczonych metforminą w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo (9,6±3,4 vs 15,2±4,7, p &lt;0,05). Nie było różnic IS podczas wlewu glukozy (6,0±4,1 vs 7,9±2,5) lub podczas hiperinsulinemicznego okresu eugl kemicznego (10,6 4,1 vs 13,8 4,4).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Pacjenci z oparzeniami powinni otrzymywać umiarkowane IIT (130-150 mg/dl). Dodatkowo substancje zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę i sekretageny mogą być stosowane jako adiuwanty zgodnie z klinicznym wskazaniem oraz pojawiającymi się badaniami sugerującymi, że metformina może być alternatywą niższego ryzyka względem insuliny dla uzyskania kontroli gl. kemii.</p>
<p><b>Sui 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Grant z National Natural Science Foundation of China (No. 81603585).</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database, National Knowledge Infrastructure, WANFANG i VIP Database (data odcięcia: 31 stycznia 2018 r.). Przeprowadzono metaanalizę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, non-RCT, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe</li> <li>badania omawiające związek między metforminą a guzkiem tarczycy i insulinoopornością.</li> </ul>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Na podstawie metaanalizy wykazano, że objętość guzka tarczycy znacznie spadła po terapii metforminą [SMD= -0,62 (95%CI: -0,98; -0,27)]. W 6 badaniach zgłoszono zmiany poziomu TSH. Poziom TSH znacząco spadł po leczeniu metforminą [SMD= -0,27 (95%CI: -0,47; -0,07)].</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
Zadeklarowano brak konfliktów interesów autorów.	<p>Cel: ocena efektów terapii metforminą na zmniejszenie objętości łagodnego guzka tarczycy u osób z insulinoopornością (IR).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina (1500-2000 mg/d)</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>od 3 do 12 mies.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objętość tarczycy,</li> <li>objętość guzka,</li> <li>poziom TSH,</li> <li>wolna trijodotyronina (FT3),</li> <li>wolna tetrajodotyronina (FT4)</li> <li>wskaźnik oceny modelu homeostazy (HOMA).</li> </ul>	Do przeglądu włączono 7 badań ( 3 RCT i 4 prospektywne), w których łącznie uczestniczyło 240 pacjentów w wieku (średnia) od 42,5 ± 3,3 do 52,5 ± 10,3 lat.	<p>Zebrań dane wskazują na wzrost poziomu FT3 i niezmienny poziom FT4 po terapii metforminą:</p> <p>FT3: [SMD= 0,25 (95%CI: 0,05; 0,45)];</p> <p>FT4: [SMD= -0,07 (95%CI: -0,27; 0,13)].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik HOMA-IR</li> </ul> <p>Poziom HOMA-IR znacząco spadł po terapii metforminą na podstawie zbiorczych wyników 3 RCT i 3 prospektywnych badań [SMD= -1,08 (95%CI: -1,69; -0,47)].</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Metaanaliza włączonych badań wykazała istotne różnice w objętości guzków tarczycy oraz w poziomie TSH, FT3 i wskaźnika HOMA-IR przed i po leczeniu metforminą łagodnych guzków tarczycy u pacjentów z IR. Niemniej potrzebne są wysokiej jakości badania prospektywne w celu oceny zastosowania metforminy w leczeniu guzków tarczycy.</p>
<p><b>Lee 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz MEDLINE, Google Scholar, Grey Literature Report, Cochrane Central Register for Controlled Trials, University of York, CRD, Clinicaltrials.gov (data odcięcia do 30 listopada 2016 r.).</p> <p>Cel: analiza stosowania metforminy jako terapii wspomagającej w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego trądziku u osób, u których nie zdiagnozowano PCOS lub nadmiaru androgenów.</p> <p>W jednym badaniu z randomizacją (Fabrocini 2016) dodatkowo analizowano zmianę HOMA-IR.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina (500 mg/2xd), dieta niskokaloryczna (1500-2000 kcal) i objawowe leczenie przeciwtrądzikowe</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objawowe leki przeciwtrądzikowe</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 mies.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>System Globalnej Klasyfikacji Trądziku (GAGS)</li> <li>zmiany HOMA-IR</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku od 17 do 24 lat</li> <li>trądzik przez co najmniej 1 rok, oporny na standardową terapię</li> <li>typowe terapie zdefiniowano jako doustne antybiotyki i retinoidy oraz miejscowe środki przeciwbakteryjne i retinoidy.</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <p>N=20 (Fabrocini 2016)</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>W grupie metforminy odnotowano IS dodatnią korelację dla HOMA-IR i GAGS od rozpoczęcia do 6 miesięcy leczenia (p &lt;0,03).</p> <p>Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane z metforminą.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Metformina może być skutecznym i bezpiecznym uzupełnieniem leczenia od umiarkowanego do ciężkiego trądziku pospolitego.</p>
<p><b>Said 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny baz PubMed, Medline, clinicaltrials.gov, Cochrane (data odcięcia do grudnia 2014 r.) z metaanalizą.</p> <p>Cel: ocena odpowiedzi na leczenie metforminą, tiazolidynodionami (TZD) oraz witaminą E u dorosłych pacjentów z bezalkoholowym stłuszczeniem wątroby.</p> <p>Dodatkowo oceniano parametry biochemiczne, w tym HOMA-IR.</p> <p>Do przeglądu włączono 3 RCT, w których oceniano metforminę.</p> <p>W jednym RCT Shields 2009 uczestniczyli pacjenci bez cukrzycy,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli</li> <li>badania z randomizacją kontrolowane placebo</li> <li>pacjenci z NASH</li> <li>minimalny czas trwania leczenia wynoszący co najmniej sześć miesięcy z raportowanymi wynikami histologicznymi przed i po leczeniu. uwzględniono pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <p>N=232 (3 RCT z udziałem metforminy).</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Parametry histologiczne, w tym powiększenie, zwłóknienie, stłuszczenie i indeks aktywności nie zmieniły się znacząco podczas terapii metforminą. Zapalenie zrazikowe znacznie pogorszyło się po leczeniu [średni ważony wzrost = 0,21 (95%CI: 0,11; 0,31, p &lt;0,0001)]. Parametry biochemiczne, w tym poziom cukru we krwi na czczo, HOMA-IR (średnia ważona w grupie metforminy przed i po leczeniu, odpowiednio 3,52 i 2,80 p &lt; 0.0001), cholesterol całkowity, ALT, masa ciała i BMI, IS poprawiły się podczas leczenia metforminą w porównaniu z grupą kontrolną. Poziomy trójglicerydów nie poprawiły się</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
	<p>w badaniu Idilman 2008 współistnienie/brak cukrzycy nie było potwierdzone (unclear). W badaniu Haukeland 2009 u 27% pacjentów stwierdzono cukrzycę.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina (1000-3000 mg/d)</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo.</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do 12 mies.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w histologii wątroby, w tym stłuszczenie, powiększenie, zapalenie płatkowe, zwłóknienie</li> <li>• indeks aktywności NASH przy użyciu standardowych kryteriów histologicznych dla NASH</li> <li>• biochemiczne i antropometryczne pomiary, w tym aminotransferaza alaninowa (ALT), ocena modelu homeostatycznego insulinooporność (HOMA-IR), cukier na czczo, hemoglobina A1c (HbA1c), wskaźnik masy ciała (BMI), masa ciała, całkowity cholesterol, lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) i trójglicerydy.</li> </ul>		<p>znacząco w przypadku metforminy. Warto zauważyć, że poziom cukru we krwi, trójglicerydy, cholesterol całkowity, ALT i BMI IS poprawiły się w grupie kontrolnej podczas badania; HOMA-IR IS pogorszył się w grupie kontrolnej.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>U pacjentów z NASH tiazolidynodiony (TZD) i witamina E poprawiają wyniki histologiczne wątroby, natomiast metformina nie.</p> <p>Insulinooporność poprawia się w przypadku TZD i metforminy. Zwłóknienie nie poprawia się przy żadnym z leków.</p>

**HOMA-IR** – wskaźnik insulinooporności (ang. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

### 3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych dokonano aktualizacji przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, przedstawionego w poprzednim raporcie Agencji dot. omawianego problemu decyzyjnego (Nr: BOR.434.2.2017). 31 stycznia 2020 roku przeszukano strony: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>), European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>). Dodatkowo przedstawiono informacje z ChPL Glucophage 1000 i Glucophage XR 1000 na temat bezpieczeństwa metforminy (produkty oryginalne dla substancji metforminum).

#### **EMA/URPL 2019<sup>1</sup>**

Komunikat z 6 grudnia 2019 r. (EMA/660975/2019)

Uaktualniona informacja Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotycząca leków przeciwcukrzycowych zawierających metforminę

Europejska Agencja Leków (EMA) jest świadoma, że śladowe ilości zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą (NDMA) zostały znalezione w niewielkiej liczbie leków przeciwcukrzycowych zawierających metforminę wytwarzaną poza obszarem UE.

<sup>1</sup> Uaktualniona Informacja z dnia 6 grudnia 2019 roku Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczącej leków przeciwcukrzycowych zawierających metforminę. EMA/660975/2019. <http://urpl.gov.pl/pl/uaktualniona-informacja-z-dnia-6-grudnia-2019-roku-europejskiej-agencji-lek> [dostęp: 03.02.2020 r.]

Poziomy zanieczyszczeń NDMA obserwowane w lekach zawierających metforminę spoza obszaru UE są bardzo niskie i wydaje się, że występują na poziomie lub nawet poniżej poziomu ekspozycji, na który mogą być narażeni ludzie z innych źródeł, włączając w to żywność i wodę.

Obecnie nie ma danych wskazujących, że problem ten dotyczy leków zawierających metforminę dopuszczonych do obrotu na terenie UE. Organy właściwe UE współpracują z firmami w celu przebadania europejskich leków i będą przedstawiać dalsze dane jak tylko więcej informacji będzie dostępnych.

Pacjenci w UE powinni kontynuować przyjmowanie metforminy jak dotychczas. Ryzyko wynikające z braku odpowiedniego leczenia cukrzycy znacznie przewyższa wszelkie możliwe skutki niskich poziomów NDMA obserwowanych w badaniach. Pracownicy służby zdrowia powinni również przypominać pacjentom jak ważne jest kontrolowanie cukrzycy.

Metformina jest szeroko stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami w leczeniu cukrzycy typu 2. Metformina jest zazwyczaj stosowana jako leczenie pierwszego rzutu i działa poprzez zmniejszenie produkcji glukozy w organizmie oraz zmniejszenie jej wchłaniania z jelit.

Informacje dla pacjentów i pracowników służby zdrowia

Pacjenci:

- Metformina jest skutecznym lekiem w kontrolowaniu cukru we krwi.
- Należy kontynuować przyjmowanie leku zawierającego metforminę, aby kontrolować przebieg cukrzycy.
- Nie należy przerywać leczenia, gdyż może to doprowadzić do niekontrolowanej cukrzycy i wywołać objawy spowodowane wysokim poziomem cukru we krwi, takie jak: pragnienie, senność oraz zaburzenia widzenia.
- Należy pamiętać, że długotrwałe powikłania niekontrolowanej cukrzycy obejmują choroby serca, problemy układu nerwowego, uszkodzenie nerek, problemy z oczami i uszkodzenie stóp, które może prowadzić do amputacji.

Pracownicy służby zdrowia powinni:

- Kontynuować przepisywanie leków zawierających metforminę jak dotychczas i czekać na dalsze informacje od organów właściwych UE.
- Odradzać swoim pacjentom zaprzestania leczenia cukrzycy.
- Przypominać pacjentom o znaczeniu kontrolowania cukrzycy.

Na podstawie wyników badań u zwierząt NDMA została zaklasyfikowana jako prawdopodobny czynnik kancerogenny dla ludzi (substancja, która może wywoływać raka). NDMA jest obecna w niektórych rodzajach żywności oraz w wodzie, ale nie przewiduje się, żeby była szkodliwa, gdy jest przyjmowana na bardzo niskim poziomie.

W ubiegłym roku NDMA i inne zanieczyszczenia tej samej klasy (nitrozoaminy) zostały wykryte w niektórych lekach na nadciśnienie tętnicze znanych jako sartany. Następnie EMA rozpoczęła przegląd leków zawierających ranitydynę i uruchomiła procedurę mającą na celu wezwanie firm do podjęcia szczególnych środków, aby uniknąć obecności nitrozoamin w lekach dla ludzi, w tym zawierających metforminę.

Procedura ta, znana jako procedura z art. 5 ust. 3, jest nadal w toku i zostanie wykorzystana do dostarczenia wskazówek firmom i wsparcia do oceny danych dotyczących nitrozoamin. Przyspieszone badanie leków zawierających metforminę w UE jest częścią niniejszej procedury

Europejska Agencja Leków (EMA) i władze krajowe wraz z międzynarodowymi partnerami oraz Europejskim Dyrektoriatem ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (EDQM) na bieżąco wymieniają się informacjami na temat zanieczyszczeń, takich jak NDMA, i podejmują działania mające na celu ochronę zdrowia pacjentów i zapewnianie ich o jakości leków.

## FDA

Nie odnaleziono komunikatów nt. bezpieczeństwa stosowania metforminy.

## ChPL Glucophage 1000 mg (tabletki powlekane)

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę i stopniowe zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.



Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rzadko  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ .

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną, należy rozważyć taką etiologię.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często

- Zaburzenia smaku.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu ze strony przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko

- Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko

- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób dorosłych.

#### **ChPL Glucophage XR, 1000 mg, (tabletki o przedłużonym uwalnianiu)**

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Glucophage XR są podobne pod względem rodzaju i ciężkości do obserwowanych u pacjentów leczonych produktem Glucophage w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często:  $> 1/10$ ; często:  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rzadko:  $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10000$ .

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa.
- Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

Zaburzenia układu nerwowego

## Często

- Zaburzenia smaku.
- Zaburzenia żołądka i jelit

## Bardzo często

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

## Bardzo rzadko

- Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

## Bardzo rzadko

- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.



## 4. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Alqudah 2018** Alqudah A, McKinley MC, McNally R et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2018 February;35(2):160-72.
- Campbell 2018** Campbell JM, Adanichkin N, Kumis R, Munn Z. Intensive insulin therapy, insulin sensitizers and insulin secretagogues for burns: A systematic review of effectiveness and safety. *Burns* 2018 September;44(6):1377-94.
- He 2019** He X, Wu D, Hu C et al. Role of Metformin in the Treatment of Patients with Thyroid Nodules and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2019 March;29(3):359-67.
- Lee 2017** Lee JK. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Dermatology Online Journal* 2017;23(11).
- Mantovani 2020** Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2020 January 7.
- Said 2017** Said A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 2017;16(4):538-47.
- Sui 2018** Sui M, Yu Y, Zhang H, Di H, Liu C, Fan Y. Efficacy of Metformin for Benign Thyroid Nodules in Subjects With Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:494. Published 2018 Aug 28. doi:10.3389/fendo.2018.00494 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127618/pdf/fendo-09-00494.pdf> [dostęp: 30.01.2020 r.]
- Sun 2019** Sun J, Wang Y, Zhang X, He H. The effects of metformin on insulin resistance in overweight or obese children and adolescents: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(4):e14249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358324/pdf/medi-98-e14249.pdf> [dostęp: 29.01.2020 r.]

### Rekomendacje kliniczne

- AASLD 2018** Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357.
- ES 2018** Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1233-1257.
- SOGC 2019** Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Auclair, Marie-HélèneYong, Paul J.Salvador, ShannonThurston, JackieColgan, Terence (Terry) J.Sebastianelli, Alexandra et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, Volume 41, Issue 12, 1789 - 1800

### Pozostałe publikacje

- BOR.434.2.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr: BOR.434.2.2017. Data ukończenia: 10 marca 2017. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/RPT/BOR\\_434\\_2\\_2017\\_METFORMINUM\\_ZI\\_PCOS\\_off-label\\_170310.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_2_2017_METFORMINUM_ZI_PCOS_off-label_170310.pdf) [dostęp: 31.01.2020 r.]
- ChPL Glucophage 1000 mg** Charakterystyka Produktu leczniczego Glucophage. GLUCOPHAGE 1000 mg, tabletki powlekane. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 13.01.2017.
- ChPL Glucophage XR, 1000 mg** Charakterystyka Produktu leczniczego Glucophage. Glucophage XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak informacji.



**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2020)**

#▲	Searches	Results
1	exp metformin/	60221
2	(Dimethy biguanidine or Dimethylguanylguanidine or Glucophage or Metformin Hydrochloride or Metformin HCl or Metformin).ab,kw,ti.	33753
3	1 or 2	62520
4	exp insulin resistance/	117753
5	Insulin Resistance.ab,kw,ti.	116638
6	4 or 5	145918
7	3 and 6	10727
8	limit 7 to yr="2017"	616
9	limit 8 to "systematic review"	15
10	limit 8 to meta analysis	11
11	limit 8 to randomized controlled trial	76

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2020)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	3580
#2	(Dimethylbiguanidine or Dimethylguanylguanidine or Glucophage or Metformin Hydrochloride or Metformin HCl or Metformin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9900
#3	#1 or #2	9900
#4	MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees	5848
#5	(insulin resistance):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13712
#6	#4 or #5	14947
#7	#3 and #6 with Publication Year from 2017 to present, in Trials	380