

# Fixní kombinace antidiabetik

M. Paclíková, A. Šmahelová

Diabetologické centrum, III. interní geronto-metabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

## Souhrn

Dle současných doporučení ADA (American Diabetes Association) a (EASD (European Association for the Study of Diabetes) je v léčbě diabetes mellitus 2. typu zdůrazněna individualizace léčby, včasné zahájení kombinační terapie k zasažení více patofyziologických cest a důsledná léčba komorbidit. Fixní kombinace antidiabetik jsou vhodným prostředkem k dosažení těchto cílů bez navýšení počtu užívaných tablet. Článek prezentuje přehled dostupných fixních kombinací antidiabetik, jejich význam v léčbě diabetes mellitus 2. typu a zamýšlí se nad významem a možnostmi ovlivnění adherence pacienta k léčbě.

## Klíčová slova

diabetes mellitus 2. typu – kombinační léčba – fixní kombinace – adherence k léčbě

## Fixed-dose combinations of antidiabetic drugs

### Abstract

Current guidelines from ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes) for the treatment of type 2 diabetes, underline individualisation of treatment, early start of combination therapy to hit more pathophysiological pathways, and consistent treatment of comorbidities. The fixed combinations of antidiabetic drugs provide good means to achieving these goals without increasing the number of tablets. This article presents an overview of the currently available fixed combinations of antidiabetic drugs, their importance in the treatment of type 2 diabetes, and considers the importance and the possibilities of influencing patients' adherence to treatment.

### Keywords

type 2 diabetes mellitus – combination therapy – fixed-dose combination – adherence to the treatment

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je nejčastější metabolické onemocnění s celosvětově narůstající incidencí, která bez nadsázky opravňuje hovořit o pandemii diabetu. Tento trend potvrzují i epidemiologická data International Diabetes Federation (IDF) z roku 2015, která odhadují celosvětový nárůst počtu diabetiků až na 415 milionů dospělých osob [1]. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) je v ČR k roku 2013 hlášeno 861 650 diabetiků z toho 788 350 (91,5 %) jako diabetici 2. typu [2]. S vývojem nových antidiabetik znamenala léčba DM2 v posledních letech významných změn. Současná aktuální doporučení ADA a EASD (American Diabetic Association a European Association for the Study of Diabetes) zdůrazňují individualizaci léčby a léčebných cílů se zaměřením na snížení nežádoucích rizik, zejména hypoglykemie.

DM2 je progresivní onemocnění a léčba zaměřená pouze na jeden patofyziologický cíl nemusí vést k adekvátní kontrole glykemie. V důsledku toho je často nezbytná kombi-

nační léčba. Porozumění patofyziologickým mechanismům hyperglykemie a farmakologickému účinku široké škály antidiabetik umožňuje správně a efektivně vedenou léčbu DM2. Kombinační léčba může být užívána v podobě jednotlivých účinných agens nebo ve formě fixních kombinací.

## Aktuální doporučení pro léčbu DM2

Dle současných doporučení je zdůrazňována léčba DM2 individualizovaná na pacienta. Její součástí je nejen ovlivnění patofyziologických cest hyperglykemie, ale rovněž léčba ostatních komorbidit, zejména hypertenze, dyslipidemie a obezity. U osob s krátkou dobou trvání diabetu a bez závažných komorbidit jsme v léčbě důslední, s cílem glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) pod 45 mmol/mol. Naopak u osob polymorbidních, s dlouhou dobou trvání diabetu, u nichž hypoglykemie prohlubuje riziko komplikací, postačuje cílová hodnota  $HbA_{1c}$  do 60 mmol/mol. Po stanovení diagnózy DM2 je zahájena monoterapie metforminem

zároveň s režimovými opatřeními. Pokud monoterapie nevede do šesti měsíců od zahájení léčby k dosažení cílové kompenzace, je třeba zahájit kombinační léčbu některým z dalších lékových skupin (deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony, gliptiny, glukagon-like peptid – GLP1 analoga, glifloziny). Společným znakem diabetu je hyperglykemie a každá z těchto lékových skupin ovlivňuje jinou patofyziologickou cestu pověstného DeFronzova oktetu hyperglykemie (obr. 1) [3]. V jakém pořadí mají být léky druhé a další kombinace přidávány, není dnes explicitně stanoveno. Zdůrazněna je již zmíněná individualizace přístupu.

U pacientů s iniciální hodnotou  $HbA_{1c} \geq 75$  mmol/mol je možné zahájit dvojkombinační či trojkombinační terapii ihned po stanovení diagnózy DM2. V případě hyperglykemie s klinickými symptomy lze zahájit léčbu přímo inzulinem. Pokud kombinační léčba nevede do šesti měsíců ke zlepšení kompenzace, je třeba změnit dávkování nebo skupinu antidiabetika. V posledním kroku je možná

nejen prostá intenzifikovaná inzulinoterapie, ale také dvě dávky premixovaného inzulínu nebo kombinace inzulínu a GLP1 analoga. Algoritmus léčby je schematicky znázorněn na obr. 2 [4,5].

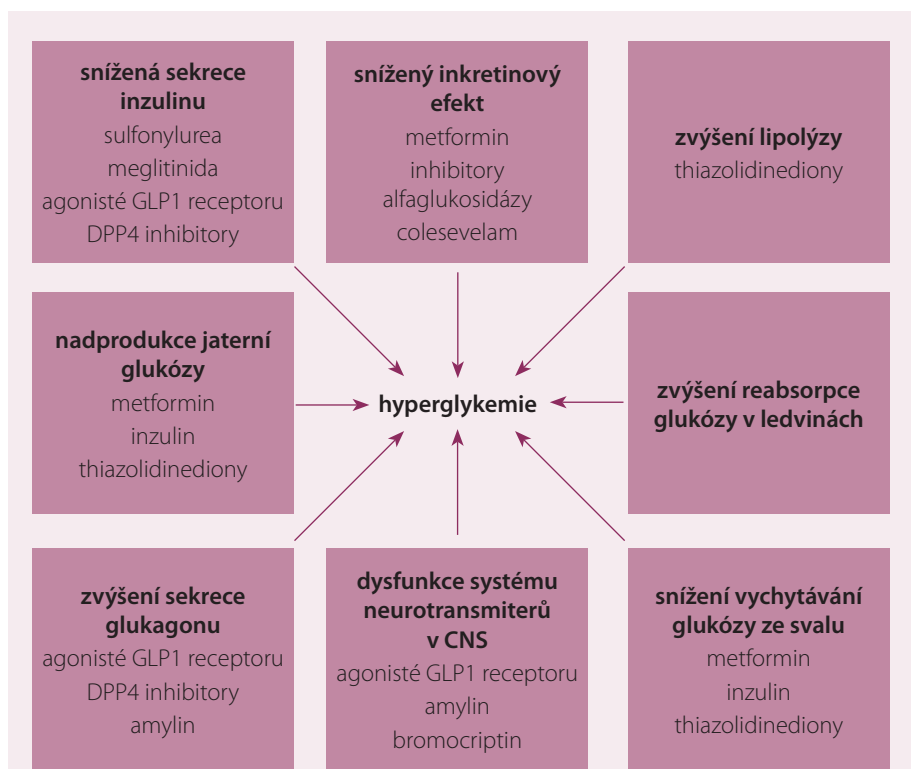
### Význam fixních kombinací v léčbě DM2

DM2 je progresivní onemocnění, které je velmi často součástí metabolického syndromu a dalších chorob. Důsledkem špatně léčené hyperglykemie, hypertenze a dyslipidemie je vysoké riziko vzniku cévních komplikací, a proto je kromě režimových opatření nutná intenzivní farmakoterapie. Adherence pacientů k léčebným doporučením kolísá. Počet skutečně užitých dávek léků oproti doporučení ovlivňuje zejména počet předepsaných tablet, frekvence užívání, věk, délka léčby a nežádoucí účinky. Nonadherence k léčbě zvyšuje počet hospitalizací, mortalitu a ekonomické náklady na léčbu. DM2 je onemocnění s vysokým rizikem nonadherence, a to z několika příčin. Nemocní s DM2 jsou obvykle starší osoby, diabetes je onemocněním chronické, asymptomatické, často spojené s komorbiditami. Pacienti dlouhodobě užívají velký počet tablet v několika denních dávkách a nezanedbatelné jsou také nežádoucí účinky farmak (hypoglykemie, dyspepsie, otoky). Fixní kombinace antidiabetik tedy mohou zvýšit adherenci k terapii a zlepšit kompenzaci diabetu.

Existují dva hlavní důvody pro využití fixních kombinací antidiabetik. Prvním je zlepšení adherence k léčbě, která se jinak snižuje s počtem užívaných tablet. Druhým důvodem je současná intervence více patofyziologických mechanismů diabetu. Díky recentním doporučením léčby DM2 je možné za určitých definovaných podmínek ( $HbA_{1c} \geq 75$  mmol/mol) fixní kombinaci nasadit ihned při stanovení diagnózy diabetu [6,7].

### Perorální formy fixních kombinací antidiabetik

Komerční portfolio fixních kombinací antidiabetik se s příchodem nových lékových skupin (zejména gliptinů a gliflozinů) významně rozšířilo. Základem většiny preparátů je metformin jako antidiabetikum první volby v terapii DM2 a prediabetu (zvýšená glykemie nalačno a porucha glukózové tolerance). Patří do skupiny biguanidů a mechanismus jeho účinku není přesně znám. Ví se, že inhibuje jaterní glukoneogenezi, zlepšuje vychytávání glukózy svalovou a tukovou tkání a snižuje vstřebávání



Obr. 1. Patofyziologie hyperglykemie (DeFronzův oktet).

Tab. 1. Perorální formy fixních kombinací antidiabetik.

| Účinná látka | Účinná látka  | Komerční název | Gramáž                           |
|--------------|---------------|----------------|----------------------------------|
| metformin    | glibenclamid  | Glibomet®      | 400 mg/2,5 mg                    |
| metformin    | pioglitazon   | Competact®     | 850 mg /15 mg                    |
| metformin    | vildagliptin  | Eucreas®       | 850 mg/50 mg; 1 000 mg/50 mg     |
| metformin    | sitagliptin   | Janumet®       | 1000 mg/50 mg; 850 mg/50 mg      |
| metformin    | saxagliptin   | Komboglyze®    | 1 000 mg/2,5 mg; 850 mg/2,5 mg   |
| metformin    | linagliptin   | Jantaduet®     | 1 000 mg/2,5 mg; 2,5 mg/850 mg   |
| metformin    | alogliptin    | Vipdomet®      | 850 mg/12,5 mg; 1 000 mg/12,5 mg |
| pioglitazon  | alogliptin    | Incresync®     | 30 mg/12,5 mg; 30 mg/25 mg       |
| metformin    | dapagliflozin | Xigduo®        | 1 000 mg/5 mg; 850/5 mg          |
| metformin    | canagliflozin | Vokanamet®     | 1 000 mg/50 mg; 850/50 mg        |
| metformin    | empagliflozin | Synjardy®      | 1 000 mg/5 mg; 850/5 mg          |

glukózy ve střevě. Při respektování kontraindikací (glomerulární filtraci  $\leq 60$  ml/min, srdeční selhání NYHA III–IV, akutní stavy) je metformin jednoznačně nejefektivnějším inzulinosenzitivizérem. Přehled perorálních fixních kombinací ukazuje tab. 1.

### Metformin a derivát sulfonylurey

K nejdéle zavedeným fixním kombinacím patří kombinace metforminu s glibenclamidem (Glibomet®). Glibomet obsahuje metforminhydrochloridum 400 mg a glibenclamid 2,5 mg

v jedné potahované tabletě. Glibenclamid patří mezi zástupce derivátů sulfonylurey, které řadíme mezi inzulínová sekretagoga. Zvyšují citlivost beta buněk vůči glukóze, a stimulují tak sekreci inzulínu. Metformin i glibenclamid mají aditivní účinek na snížení glykemie, metformin zlepšuje hlavně glykemie lačné a glibenclamid glykemie postprandiální. Podmínkou efektivního působení glibenclamidu je zachovalá inzulínová sekrece. Deriváty sulfonylurey mají vyšší riziko hypoglykemie a přírůstek hmotnosti [8].

### Metformin a thiazolidindiony

Jediným dosud užívaným zástupcem thiazolidindionů je pioglitazon. Pioglitazon je inzulinosenzitivizér, aktivátor receptoru PPAR $\gamma$ . Tím je ovlivněna transkripce genů zapoje-

ných do metabolismu lipidů a sacharidů. Tyto děje vedou k diferenciaci adipocytů a přesunu ektopicky uložených lipidů z jater a svalů do tukové tkáně podkoží. Výsledkem je snížení inzulinové rezistence, zvýšení inzulinové sen-

zitivity a pokles hladiny volných mastných kyselin. Samotný pioglitazon je obsažen v preparátu s komerčním názvem Actos®. Obvyklá dávka je 15–30 mg 1× denně. Hlavním nežádoucím účinkem této skupiny je vzestup

**Zdravá strava, kontrola hmotnosti, zvýšená fyzická aktivita**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Monoterapie</b></p> <p>účinnost .....</p> <p>riziko hypoglykemie.....</p> <p>hmotnost .....</p> <p>nežádoucí účinky .....</p> <p>cena .....</p> | <p><b>Metformin</b></p> <p>vysoká .....</p> <p>nízké .....</p> <p>neutrální/pokles .....</p> <p>GI/laktátová acidóza .....</p> <p>nízká .....</p> |
|---|---|

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA $_{1c}$ ) po třech měsících monoterapie, přejděte k dvojkombinaci léků.  
(Pořadí nemá udávat preferenci pro volbu léčby která závisí na množství faktorů spojených s pacientem a onemocněním.)

| <p><b>Dvojkombinace</b></p> <p>účinnost .....</p> <p>riziko hypoglykemie .....</p> <p>hmotnost .....</p> <p>nežádoucí účinky .....</p> <p>cena .....</p> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sulfonylurea</td> <td>thiazolidion</td> <td>inhibitor DPP4</td> <td>inhibitor SGLT2</td> <td>agonista receptoru GLP1</td> <td>inzulin (bazální)</td> </tr> <tr> <td>vysoká .....</td> <td>vysoká .....</td> <td>střední.....</td> <td>střední .....</td> <td>vysoké .....</td> <td>nejvyšší .....</td> </tr> <tr> <td>střední .....</td> <td>nízké .....</td> <td>nízké .....</td> <td>nízké .....</td> <td>nízké .....</td> <td>vysoké .....</td> </tr> <tr> <td>nárůst .....</td> <td>nárůst .....</td> <td>neutrální .....</td> <td>pokles .....</td> <td>pokles .....</td> <td>nárůst .....</td> </tr> <tr> <td>hypoglykemie ..</td> <td>edémy, SS, zlomeniny .....</td> <td>vzácné .....</td> <td>močopohlavní, dehydratace .....</td> <td>GI .....</td> <td>hypoglykemie</td> </tr> <tr> <td>nízká .....</td> <td>nízká .....</td> <td>vysoká .....</td> <td>vysoká .....</td> <td>vysoká .....</td> <td>různá .....</td> </tr> </tbody> </table> | Metformin +     | Metformin +                     | Metformin +             | Metformin +       | Metformin + | Metformin + | sulfonylurea | thiazolidion | inhibitor DPP4 | inhibitor SGLT2 | agonista receptoru GLP1 | inzulin (bazální) | vysoká ..... | vysoká ..... | střední..... | střední ..... | vysoké ..... | nejvyšší ..... | střední ..... | nízké ..... | nízké ..... | nízké ..... | nízké ..... | vysoké ..... | nárůst ..... | nárůst ..... | neutrální ..... | pokles ..... | pokles ..... | nárůst ..... | hypoglykemie .. | edémy, SS, zlomeniny ..... | vzácné ..... | močopohlavní, dehydratace ..... | GI ..... | hypoglykemie | nízká ..... | nízká ..... | vysoká ..... | vysoká ..... | vysoká ..... | různá ..... |
|--|---|-----------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|-------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|----------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|----------------------------|--------------|---------------------------------|----------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Metformin +  | Metformin +   | Metformin +     | Metformin +                     | Metformin +             | Metformin +       |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| sulfonylurea   | thiazolidion  | inhibitor DPP4  | inhibitor SGLT2                 | agonista receptoru GLP1 | inzulin (bazální) |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| vysoká .....   | vysoká .....  | střední.....    | střední .....                   | vysoké .....            | nejvyšší .....    |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| střední .....  | nízké .....   | nízké .....     | nízké .....                     | nízké .....             | vysoké .....      |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| nárůst .....   | nárůst .....  | neutrální ..... | pokles .....                    | pokles .....            | nárůst .....      |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| hypoglykemie ..  | edémy, SS, zlomeniny .....  | vzácné .....    | močopohlavní, dehydratace ..... | GI .....                | hypoglykemie      |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |
| nízká .....  | nízká .....   | vysoká .....    | vysoká .....                    | vysoká .....            | různá .....       |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |              |              |              |               |              |                |               |             |             |             |             |              |              |              |                 |              |              |              |                 |                            |              |                                 |          |              |             |             |              |              |              |             |

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA $_{1c}$ ) po třech měsících léčby dvojkombinací, přejděte k trojkombinaci léků.  
(Pořadí nemá udávat preferenci pro volbu léčby která závisí na množství faktorů spojených s pacientem a onemocněním.)

| <p><b>Trojkombinace</b></p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> <th>Metformin +</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sulfonylurea</td> <td>thiazolidion</td> <td>inhibitor DPP4</td> <td>inhibitor SGLT2</td> <td>agonista receptoru GLP1</td> <td>inzulin (bazální)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">+</td> <td style="text-align: center;">+</td> <td style="text-align: center;">+</td> <td style="text-align: center;">+</td> <td style="text-align: center;">+</td> <td style="text-align: center;">+</td> </tr> <tr> <td>thiazolidion</td> <td>sulfonylurea</td> <td>sulfonylurea</td> <td>sulfonylurea</td> <td>sulfonylurea</td> <td>thiazolidion</td> </tr> <tr> <td>inhibitor DPP4</td> <td>inhibitor DPP4</td> <td>thiazolidion</td> <td>thiazolidion</td> <td>thiazolidion</td> <td>inhibitor DPP4</td> </tr> <tr> <td>inhibitor SGLT2</td> <td>inhibitor SGLT2</td> <td>inhibitor SGLT2</td> <td>inhibitor DPP4</td> <td>inzulin</td> <td>inhibitor SGLT2</td> </tr> <tr> <td>agonista receptoru GLP1</td> <td>agonista receptoru GLP1</td> <td>inzulin</td> <td>inzulin</td> <td></td> <td>agonista receptoru GLP1</td> </tr> <tr> <td>inzulin</td> <td>inzulin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Metformin +     | Metformin +     | Metformin +             | Metformin +             | Metformin + | Metformin + | sulfonylurea | thiazolidion | inhibitor DPP4 | inhibitor SGLT2 | agonista receptoru GLP1 | inzulin (bazální) | + | + | + | + | + | + | thiazolidion | sulfonylurea | sulfonylurea | sulfonylurea | sulfonylurea | thiazolidion | inhibitor DPP4 | inhibitor DPP4 | thiazolidion | thiazolidion | thiazolidion | inhibitor DPP4 | inhibitor SGLT2 | inhibitor SGLT2 | inhibitor SGLT2 | inhibitor DPP4 | inzulin | inhibitor SGLT2 | agonista receptoru GLP1 | agonista receptoru GLP1 | inzulin | inzulin |  | agonista receptoru GLP1 | inzulin | inzulin |  |  |  |  |
|---|--|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|-------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|-----------------|-------------------------|-------------------------|---------|---------|--|-------------------------|---------|---------|--|--|--|--|
| Metformin +   | Metformin +  | Metformin +     | Metformin +     | Metformin +             | Metformin +             |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| sulfonylurea  | thiazolidion   | inhibitor DPP4  | inhibitor SGLT2 | agonista receptoru GLP1 | inzulin (bazální)       |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| +   | +  | +               | +               | +                       | +                       |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| thiazolidion  | sulfonylurea   | sulfonylurea    | sulfonylurea    | sulfonylurea            | thiazolidion            |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| inhibitor DPP4  | inhibitor DPP4   | thiazolidion    | thiazolidion    | thiazolidion            | inhibitor DPP4          |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| inhibitor SGLT2   | inhibitor SGLT2  | inhibitor SGLT2 | inhibitor DPP4  | inzulin                 | inhibitor SGLT2         |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| agonista receptoru GLP1   | agonista receptoru GLP1  | inzulin         | inzulin         |                         | agonista receptoru GLP1 |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |
| inzulin   | inzulin  |                 |                 |                         |                         |             |             |              |              |                |                 |                         |                   |   |   |   |   |   |   |              |              |              |              |              |              |                |                |              |              |              |                |                 |                 |                 |                |         |                 |                         |                         |         |         |  |                         |         |         |  |  |  |  |

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA $_{1c}$ ) po třech měsících léčby trojkombinací a pacient užívá kombinaci perorálních antidiabetik, přejděte na injekční formu;  
a užívá-li agonistu receptoru GLP1, přidejte bazální inzulin; užívá-li optimálně tirovaný bazální inzulin, přidejte agonistu receptoru GLP1 nebo inzulin podávaný v průběhu jídla.  
U pacientů nereagujících na léčbu zvažte přidání thiazolidionu nebo inhibitoru SGLT2.

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Kombinovaná injekční terapie</b></p> | <p><b>Metformin +</b></p> <p>bazální inzulin + inzulin podávaný v průběhu jídla nebo agonista receptoru GLP1</p> |
|--|--|

DPP4 – dipeptidyl dipeptidáza 4, GI – gastrointestinální, GLP1 – glukagonu podobný peptid, SGLT2 – sodíko-glukózové transportery 2. typu, SS – srdeční selhání

Obr. 2. Doporučení pro léčbu diabetes mellitus 2. typu dle ADA (American Diabetic Association).

hmotnosti a otoky. Z praktického pohledu je velmi vhodným u pacientů s výraznou inzulinorezistencí, tam kde je metformin kontraindikován, v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo DPP4 inhibitory (inhibitory dipeptidyl-peptidázy-4) nebo bazálním inzulinem.

Fixní kombinaci metforminu a pioglitazonu představuje Competact®. Obě účinné látky zlepšují inzulinovou senzitivitu, ale odlišným mechanismem. Metformin je v této kombinaci inzulin šetřící lék, pioglitazon je více inzulinový senzitivizér. Metformin snižuje glykemii především snížením jaterní glukoneogeneze, zatímco pioglitazon stimuluje receptory PPAR  $\alpha$  a  $\gamma$  zlepšuje periferní vychytávání a utilizaci glukózy. Metformin ani pioglitazon nestimulují sekreci inzulínu, jsou to antihyperglykemické léky. Do roku 2010 byla dostupná kombinace metforminu a rosiglitazonu (Avandamet). Rosiglitazon byl však z trhu stažen pro potenciálně nepříznivý vliv na kardiovaskulární systém [9].

### Metformin a gliptiny (inhibitory DPP4)

Gliptiny řadíme do skupiny inkretinových terapeutik (spolu s GLP1). Pro tuto skupinu je charakteristický tzv. inkretinový efekt, tedy vyšší stimulace sekrece inzulínu při podání glukózy per os v porovnání s intravenózní aplikací. Inkretiny jsou tedy inzulin uvolňující látky produkované v gastrointestinálním traktu jako odpověď na stimulaci dietou. Nejvýznamnějšími nativními inkretiny jsou GLP1 a GIP (glukozodependentní-inzulinotropní peptid). Inkretiny jsou fyziologicky v řádu minut degradovány DPP4. Gliptiny jako inhibitory DPP4 prodlužují efekt elevovaných hladin inkretinů. V klinické praxi se u pacientů se zachovalou sekrecí inzulínu užívají v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey či glitazony. V současnosti je v ČR dostupný sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Rozdíly v antidiabetické účinnosti jednotlivých gliptinů se ukazují jako velmi malé. Většina gliptinů je eliminována ledvinami, proto je u chronické renální insuficience od stupně CKD 3 nutná redukce dávky většiny gliptinů. Výjimkou je linagliptin, který je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, a tedy nevyžaduje redukci dávkování ani v pokročilých stádiích renálního selhání [10]. Ve fixní kombinaci jsou gliptiny na trhu s metforminem (sitagliptin + metformin – Janumet®, vildagliptin + metformin – Eucreas®, saxagliptin + metformin – Komboglyze®, alogliptin + metformin – Vipdomet®,

linagliptin + metformin – Jantaduet®). Kromě Eucreas®, který se při normálních ledvinných funkcích užívá ve dvou denních dávkách, jsou ostatní fixní kombinace podávány v jedné denní ranní dávce. Preparáty jsou v několika gramážích účinných látek, tak aby mohly být přizpůsobeny individuálnímu terapeutickému cíli, snášenlivosti léku, stavu renálních a hepatálních funkcí.

Alogliptin je jako jediný z představitelů gliptinů dostupný ve fixní kombinaci s pioglitazonem pod firemním názvem Incresync®. Tato fixní kombinace je registrována jako druhá nebo třetí linie léčby dospělých pacientů s DM2, kterým samotný pioglitazon neposkytuje dostatečnou kontrolu a pro které je metformin nevhodný, nebo v kombinaci s metforminem jako přídatná léčba u pacientů, kterým jejich maximální tolerovaná dávka metforminu a pioglitazonu neposkytuje dostatečnou kompenzaci diabetu. Podáván je jednou denně v dávce 25 mg alogliptinu a 30 mg pioglitazonu. Pro nemocné se středně závažnou renální insuficiencí (glomerulární filtrace 30–50 ml/min) je forma preparátu s redukovanou dávkou alogliptinu (12,5 mg) [11,12].

### Metformin a glifloziny

Glifloziny jsou nejnovější lékovou skupinou antidiabetik, které mají zcela odlišný, na inzulinu nezávislý mechanismus působení. Glifloziny inhibují specifický glukózový přenašeč, tzv. sodium-glukose kotransporter (SGLT2) v proximálním tubulu nefronu, a tím zabráňují zpětné renální reabsorpci glukózy. Ztráty glukózy v moči mohou dosáhnout až 70 g za den. Vlivem glykosurie tak dochází nejen ke snížení glykemie, ale také krevního tlaku, hladiny triglyceridů a poklesu hmotnosti. Glifloziny jsou v současné době užívány v terapii pacientů s DM2, a to jako 2.–3. volba k metforminu nebo inzulinoterapii. S úspěchem je užíváme u inzulinorezistentních pacientů s obezitou. V experimentu jsou slibná data užívání gliflozinů i u diabetu 1. typu. Pro jejich diuretický efekt jsou výhodné pro pacienty s retencí tekutin. Obezitost je třeba u geriatrických nemocných s nastavenou diuretickou terapií a sklonem k dehydrataci. Účinnost gliflozinů klesá spolu se snížením renálních funkcí, proto není doporučeno glifloziny nově nasazovat při glomerulární filtraci  $\leq 60$  ml/min. Nežádoucím účinkem gliflozinů jsou nezávažné močové a genitální infekce [13,14].

V ČR máme registrovány tři zástupce gliflozinů – dapagliflozin (Forxiga®), empagliflozin (Jardiance®) a canagliflozin (Invocana®).

Všechny uvedené jsou k dispozici také ve fixních kombinacích s metforminem. Dapagliflozin a metformin pod komerčním názvem Xigduo®, přípravek s 5 mg dapagliflozinu v jedné tabletě, podává se ve dvou denních dávkách. Canagliflozin a metformin registrován jako Vocanamet® obsahuje 50 mg canagliflozinu v jedné tabletě, podává se 2x denně. Nejmladší na trhu je empagliflozin s metforminem pod komerčním názvem Synjardy®, obsahuje 5 mg empagliflozinu v jedné tabletě a užívá se 2x denně. Fixní kombinace gliflozinů s metforminem ovlivňují jak lačnou, tak postprandiální glykemii. Může být přínosem pro inzulinorezistentní obézní nemocné, kteří selhávají v dietě, a adherence k léčbě [15–17].

### Fixní kombinace GLP1 analog a bazálního inzulínu

GLP1 analoga řadíme do skupiny inkretinů – látek, které působí na podkladě inkretinového efektu (viz výše). Mechanismus působení spočívá ve vazbě GLP1 analoga na GLP1 receptor. Touto vazbou dochází ke zvýšení sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu, aniž by bylo zvýšeno riziko hypoglykemie. Díky zpomalení vyprazdňování žaludku a centrálnímu anorektickému efektu dochází při jejich podávání k poklesu hmotnosti. GLP1 analoga mají příznivý efekt na pokles krevního tlaku, snížení koncentrace lipidů a dalších parametrů kardiovaskulárního rizika. Na trhu jsou k dispozici GLP1 analoga s kratším biologickým poločasem a převládajícím vlivem na snížení postprandiální glykemie (lixisenatid, exenatid 2x denně) a GLP1 analoga s delším biologickým poločasem a větším vlivem na snížení lačné glykemie (liraglutid, exenatid 1x týdně). V klinické praxi se do terapie přidávají jako preparáty druhé či třetí volby s metforminem, případně jiným perorálním antidiabetikem nebo bazálním inzulinem. Aplikace GLP1 analog je v podobě subkutánní injekce. Z praktického pohledu je třeba zmínit, že s ohledem k ceně patří tato sofistikovaná terapie k přípravkům s preskričním omezením [18]. Léčba bazálním inzulinem může být podle mezinárodních i českých doporučení nasazeno do terapie již v relativně časných fázích diabetu, pokud stávající léčba nevede k uspokojivé kompenzaci. Arbitrárně stanovenou hranicí intenzifikace léčby je hodnota glykovaného hemoglobinu  $\geq 53$  mmol/mol. Kombinace bazálního inzulínu s GLP1 analogem je terapeuticky efektivní a oblíbená. Relativně brzké užití inkreti-

nové terapie je racionální s ohledem na mechanismus účinku. Především protektivní vliv na beta buňku by se mohl podílet na zpomalení progresu onemocnění. Tuto skutečnost reflektují nejnovější doporučení ADA a EASD a jako rovnocennou alternativu klasické inzulinové intenzifikaci uvádějí kombinaci bazálního inzulinu s GLP1 analogem. Logickým vyústěním je vývoj fixní kombinace GLP1 analoga s bazálním inzulinem. V lednu roku 2015 byla na švýcarský trh uvedena první fixní kombinace bazálního inzulinu degludec a GLP1 analoga liraglutid pod obchodním názvem Xultophy®. Preparát je k dispozici v předplněných perrech a aplikuje se podkožně 1× denně, bez závislosti na jídle. V ČR se uvedení na trh chystá v brzké době. Efektivita fixní kombinace degludec a liraglutidu byla hodnocena v rámci studií Dual. Ve studii Dual I byla terapie fixní kombinací porovnávána s terapií degludecem a liraglutidem u pacientů dosud léčených metforminem/pioglitazonem. Po 26 týdnech léčby došlo u pacientů léčených fixní kombinací k poklesu glykovaného hemoglobinu o 1,9 %, ve skupině s degludecem o 1,4 % a ve skupině s liraglutidem o 1,3 %. Ve studii Dual II byla fixní kombinace porovnávána s degludecem u pacientů dosud léčených bazálním inzulinem, metforminem, případně i deriváty sulfonylurey. V průběhu studie poklesl glykovaný hemoglobin u pacientů aplikujících fixní kombinaci o 1,9 %, u pacientů aplikujících samotný bazální inzulin o 0,9 %. Ve skupině s fixní kombinací klesla hmotnost o 2,7 kg, ve skupině s degludecem rozdíl v hmotnosti nebyl. Studie Dual III hodnotila efekt fixní kombinace vs. ponechání stávající terapie. Ve skupině s fixní kombinací došlo k poklesu glykovaného hemoglobinu o 1,3 % (vs. 0,4 %). Studie Dual IV porovnávala efekt fixní kombinace vůči placebo u pacientů v kombinační terapii s metforminem a/nebo sulfonylureou. Studie Dual V porovnávala efekt fixní kombinace vs. bazální inzulin glargin. Ve skupině s fixní kombinací degludec a liraglutid došlo k signifikantnějším poklesu glykovaného hemoglobinu (1,8 vs. 1,1 %). Klinické studie Dual pokračují nadále. Fixní kombinace Xultophy® (IDegLira) obsahuje inzulin degludec v koncentraci 100 j/ml a liraglutid v koncentraci 3,6 mg/ml. Jedna podaná dávkovací jednotka obsahuje 1 j inzulinu degludec a 0,036 ml liraglutidu. Maximální možná dávka je 50 jednotek degludecu a 1,8 ml liraglutidu. Xultophy® bude k dispozici

v předplněném peru s objemem 3 ml (300 jednotek degludecu a 10,8 mg liraglutidu).

Dalším fixním preparátem je LixiLan [19,20]. Jedná se o kombinaci bazálního inzulinu glargin a GLP1 analoga lisenatidu. LixiLan byl dosud hodnocen v klinických studiích LixiLan-O a LixiLan-L. Studie LixiLan-O přinesla srovnání fixní kombinace a terapie glarginem u pacientů léčených dosud metforminem. Studie LixiLan-L srovnávala pacienty s kombinací bazálního inzulinu + metforminu nebo jiných perorálních antidiabetik a pacienty léčené fixní kombinací LixiLan. Výsledky obou studií prezentované na podzim 2015 potvrdily superioritu LixiLanu v poklesu glykovaného hemoglobinu. Na trhu tento preparát zatím k dispozici není [21].

### Závěr

DM2 je progresivní onemocnění, které v důsledku postupného poklesu sekrece inzulinu vyžaduje intenzifikaci léčby. Současná doporučení léčby DM2 apelují na časné zahájení kombinační terapie s ohledem k individuálním cílům léčby diabetu a ostatních komorbidit. Tato léčebná strategie často vede k nárůstu počtu denních dávek léků, včetně injekční aplikace, a vyššímu výskytu nežádoucích účinků farmak. Tím může být zásadně narušena adherence pacienta k léčbě. Právě fixní kombinace mohou být řešením, jak adherenci pacienta zlepšit a současně postihnout více patofyziologických mechanismů onemocnění. Při volbě vhodného pacienta, s obvyklým zvažováním kontraindikací obou zastoupených složek, jsou fixní preparáty vhodnou volbou v současných i perspektivních širokých možnostech léčby DM2.

### Literatura

1. IDF diabetes atlas. 7th ed. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Novinky ÚZIS ČR. Činnost odboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013>.
3. DeFronzo RA, Banting Lecture. From the Triumvirate to the omnibus octet: new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.

5. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, Česká diabetologická společnost, 2016. Dostupné z: <http://www.diab.cz>.
6. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–1224.
7. Lavarnia F, Adkins S, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: meeting individualized patient goal. *Postgrad Med* 2015; 127: 808–817. doi: 10.1080/00325481.2015.1085293.
8. Šmahelová A. Význam kombinovaných perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu. *Interní Med* 2009; 11: 155–158.
9. Šmahelová A. Pioglitazon – využití v léčbě diabetika 2. typu. Kapitoly z kardiologie 2013; 4: 122–125.
10. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 470–512. doi: 10.1124/pr.108.000604.
11. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2011.
12. Šmahelová A. Gliptiny v léčbě diabetu 2. typu – současnost a budoucnost. *Farmakoterapie* 2011; 7: 462–467.
13. Kvapil M. Inhibitory SGLT2: nová cesta k léčbě diabetu. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2010. Praha: Triton 2010.
14. Asano T, Anai M, Sakoda H et al. SGLT as a therapeutic target. *Drugs Fut* 2004; 29: 461–466.
15. Kvapil M. Dapagliflozin. *Farmakoterapie* 2013; 9: 356–360.
16. Škrha J. Empagliflozin a současně postavení inhibitorů SGLT2 v terapii diabetu 2. typu. *Farmakoterapie* 2015; 11: 98–103.
17. Prázný M, Slíva J. Empagliflozin – nový inhibitor SGLT2 pro léčbu diabetu 2. typu. *Farmakoterapie* 2014; 10: 50–53.
18. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology and mechanism of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17: 819–837. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008.
19. Gough SC, Bode B, Woo V et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885–893. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70174-3.
20. Russel-Jones D. Combination of insulin Degludec/liraglutid (IDegLira): key results from DUAL programme. EASD 2015. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/results-of-the-dual-programme>.
21. J. Rosenstock. Benefits of fixed -ratio formulation of once -daily insulin glargine/lixisenatide (LixiLan) vs glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Oral Presentation. EASD 2014, Vídeň.

Doručeno do redakce: 19. 4. 2016

Přijato po recenzi: 27. 4. 2016

**MUDr. Markéta Paclíková**  
[www.fnhk.cz](http://www.fnhk.cz)  
[marketa.paclikova@centrum.cz](mailto:marketa.paclikova@centrum.cz)