

# Fixní kombinace – léčba diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

V průběhu léčby pacientů s diagnózou diabetes mellitus 2. typu je málo pravděpodobné, že mohou dosáhnout a udržet dobrou kompenzaci diabetu pouze monoterapií. Diabetes mellitus je příkladem progresivního a chronického onemocnění, na jehož vzniku a průběhu se podílí mnoho zásadních patofyziologických mechanismů. Proto tedy jejich léčba vyžaduje kombinaci antidiabetických léků. Je prokázáno, že adherence pacienta k léčbě se snižuje zejména s počtem předepsaných tablet, frekvencí užívání medikace, délkou léčby a nežádoucími účinky léčby. Proto pro účinnost kombinace dvou či více léků je adherence pacienta důležitá.

Využití fixní kombinace léků se tak může stát velmi úspěšným prostředkem k dosažení cílů kompenzace diabetu bez navýšení počtu užívaných tablet. Článek podává přehled současných dostupných perorálních fixních kombinací antidiabetik.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu, adherence, perorální antidiabetika, fixní kombinace antidiabetik, metformin, gliptiny, glifloziny.

## Fixed-dose combinations – therapy of type 2 diabetes mellitus

Diabetes mellitus type 2 is a progressive condition and treatment with single glucose – lowering agent cannot be expected to be effective in the course of years after diagnosis. Diabetes mellitus is an example of progressive and chronic disease, its pathogenesis is complex with multiple pathophysiological abnormalities. That is the reason for combination therapy. It has been proved patients adherence to recommended therapy decreases especially with the number of tablets prescribed, frequency of use, duration of treatment and side effects of therapy. Adherence to treatment with two or more drugs is very important for efficacy of combination therapy. Fixed-dose combinations can optimize treatment to achieve good glycemic control without increase in number of tablets. The article reports summary of current available fixed-dose combinations of oral glucose lowering medications.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, adherence, oral glucose, lowering medication, fixed-dose combinations of antidiabetics drugs, metformin, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors.

## Úvod

Prevalence diabetes mellitus je celosvětově narůstající. V současné době uvádí statistika IDF počet 415 milionů osob s touto nemocí (1), přičemž naprostá většina jsou diabetici 2. typu, jak to ostatně vyplývá i ze statistiky ÚZIS, kdy v roce 2015 byla diagnóza diabetes mellitus hlášena u 858 010 pacientů a z toho bylo 786 586 diabetiků 2. typu, tedy 91,6 % (2). Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je stejně jako hypertenze či kardiovaskulární nemoci chronické a progresivní onemocnění, které je důsledkem mnoha patofyziologických pochodů, a léčba, která by byla cílená pouze na jeden z těchto mechanismů, je málo pravděpodobně úspěšná v dosažení a udržení cíle léčby v běhu času. Kombinovaná léčba, která zahrnuje dva či

více léků s komplementárním účinkem, je účinná v léčbě chronických onemocnění, jak je nakonec prokázáno právě pro léčbu hypertenze, se kterou máme dlouhodobé zkušenosti. Ale narůstající počet tablet během dne je stále bariérou pacientovy adherence k léčbě, což pak dokladuje přesvědčivá vzájemná korelace mezi adherencí a složitostí léčby (3). Adherence je důležitý faktor v pro úspěch léčby diabetu, ale adherence u pacientů kolísá.

Proto je tedy „non-adherence“ považována za významný faktor, který přispívá k špatným výsledkům léčby a může zvyšovat náklady na zdravotní péči, např. 33–69% přijetí k hospitalizaci z důvodu selhání léčby ve Spojených státech amerických bylo přičteno špatné adherenci k léčbě, takže dle výsledku studií by měla být cena za tuto

**Počet skutečně užitých dávek léku oproti doporučení ovlivňuje celá řada faktorů, jako jsou:** věk, polymorbidita, extenze medikace (počet tablet), délka užívání, počet denních dávek, nutnost pravidelného užívání, nežádoucí účinky (výběr farmaka), nedostatečná edukace.

non adherenci mezi 100 biliony až 289 biliony dolarů ročně (4). Ve studii, které proběhla u 875 diabetiků s DM2T nad 50 let, bylo popsáno, že 50 % účastníků mělo předepsáno 7 či více tablet, včetně minimálně dvou antidiabetik (5). Ve studii německé pak asi 50 % diabetiků užívalo 2 tablety, 30,9 % užívalo 3–4 tablety a 5,9 % pacientů užívalo více než 4 antidiabetika denně (6).

Proto je pochopitelná potřeba nalézt strategii, která zlepší pacientovu adherenci k léčbě. Vhodným řešením je pochopitelně snížení



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Račická, eva.racicka@centrum.cz  
Diabetologická a interní ambulance  
Vratimovská 689/117, 707 02 Ostrava-Kunčice

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(4): 186–190  
Článek přijat redakcí: 18. 8. 2017  
Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2017



## Fixní kombinace lze rozdělit na:

1. kombinace obsahující metformin
2. kombinace ostatní

### 1.1 Metformin a thiazolidindiony (TZD) (glitazony)

Metformin je lék, který inhibuje jaterní glukoneogenezi, zlepšuje periferní inzulínovou senzitivitu. Jeho podávání je váhově neutrální, má nízké riziko hypoglykemie. Nejčastějším vedlejším účinkem jsou gastrointestinální potíže, které jsou v některých fixních kombinacích zmírněny tím, že léky obsahují metformin XR (extended-release) (11), což umožňuje výrobu fixní kombinace s podáním tablety 1x denně, ale tyto formy fixních kombinací metforminu, které budou dále uvedeny s gliptiny a glifloziny, nejsou dosud na našem trhu. V říjnu 2016 se objevila změna v dosavadním SPC metforminu, kdy dle revize EMA byly provedené změny pro úpravy dávek metforminu i metforminu XR při poruše funkce ledvin a které je třeba při léčbě respektovat (11).

V současné době je jediným zástupcem TZD pioglitazon. Lék působí jako inzulinosenzitizér, aktivuje PPAR $\gamma$  receptory, takto ovlivňuje transkripci genů zapojených do metabolismu sacharidů a lipidů, tím dochází k diferenciaci adipocytů a přesunu ektopicky uložených lipidů z jater a svalů do tukové tkáně podkoží. Výsledkem je pokles inzulínové rezistence, pokles hladiny volných mastných kyselin, zvýšení inzulínové senzitivity, Pioglitazon tedy zlepšuje periferní vychytávání a utilizaci glukózy. Jeho hlavním nežádoucím vedlejším účinkem je vzestup hmotnosti a otoky. Oba léky nezvyšují sekreci inzulínu, zlepšují inzulínovou senzitivitu, ale odlišným mechanismem, jsou označovány jako léky antihyperglykemické. Jejich současné podání má nízké riziko hypoglykemie. Před zahájením léčby je třeba vždy zvážit i další kontraindikace pioglitazonu. Na trhu je lék pod názvem Competact® (12), který obsahuje 15 mg pioglitazonu a 850 mg metforminu.

### 1.2 Metformin a derivát sulfonylurey (SU)

Tato skupina je ještě zastoupena registrovaným lékem Glibomet® který obsahuje 400 mg metforminu a 2,5 mg glibenclamidu, který jako derivát SU se řadí mezi inzulínová sekretagoga.

Tab. 1. Dostupné fixní kombinace

Účinná látka	Účinná látka	Obchodní název	Dávky léků
Alogliptin	metformin	Vipdomet®	12,5 mg/850 mg, 2 mg/1 000 mg
Linagliptin	metformin	Jentadueto®	2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1 000 mg
Saxagliptin	metformin	Komboglyze®	2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1 000 mg
Sitagliptin	metformin	Janumet®	50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg
Vildagliptin	metformin	Eucreas®	50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg

Tab. 2. Dostupné fixní kombinace

Účinná látka	Účinná látka	Obchodní název	Dávky léků
Canagliflozin	metformin	Vokanamet®	50 mg/1 000 mg, 50 mg/850 mg
Dapagliflozin	metformin	Xigduo®	5 mg/1 000 mg, 5 mg/850 mg
Empagliflozin	metformin	Synjardy®	5 mg/1 000 mg, 5 mg/850 mg

Účinná látka	Účinná látka	Obchodní název	Dávky léků
Alogliptin	Pioglitazon	Incredync®	12,5 mg/30 mg, 12,5 mg/45 mg, 25/30 mg, 25/45 mg

Účinná látka	účinná látka	Obchodní název	Dávky léků
Empagliflozin	linagliptin	Glyxambi®	10 mg/5 mg, 25 mg/5 mg
Dapagliflozin	saxagliptin	Qtern®	10 mg/5 mg

Vzhledem k farmakokinetice glibenclamidu – a tím vysokému riziku hypoglykemie – se od jeho používání ustupuje (9).

### 1.3 Metformin a gliptiny (inhibitory DPP-4)

Tyto léky patří spolu s GLP-1R agonisty do skupiny inkretinové léčby, která inhibicí degračních enzymů DPP-4 zvyšuje endogenní hladiny nativních inkretinů GLP-1 a GIP, jejich podání vede ke glukozodependentní sekreci inzulínu a k supresi glukagonové sekrece. Jsou vhodné u pacientů se zachovalou sekrecí inzulínu. Jejich samotné podání je spojeno s nízkým rizikem hypoglykemie vzhledem k jejich glukozodependentnímu účinku (13).

V současnosti jsou v České republice dostupné alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin. V randomizovaných klinických studiích, které byly součástí souborů registračních studií předkládaných registračním orgánům, byly tyto léky podávány jako jednotlivé tablety. Studie prokázaly, že změny v účinnosti léčby hyperglykemie byly větší v kombinaci než při podání jednotlivých léků v monoterapii (14, 15, 16, 17).

Rozdíly v účinnosti vyjádřené poklesem HbA<sub>1c</sub> mezi jednotlivými gliptiny byly malé, léky jsou většinou eliminovány ledvinami, proto je u chronické renální insuficience od stupně CKD 3 doporučována u většiny gliptinů redukce dávky, výjimkou je linagliptin, který nevyžaduje sníženou dávku ani v pokročilejších stadiích CKD.

### 1.4 Metformin a glifloziny

Tato nová léková skupina, která inhibuje specifický glukózový přenašeč, tzv. sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) v proximálním tubulu nefronu, má účinek odlišný od ostatních antidiabetik, který je na inzulínu nezávislý. Tyto léky inhibicí SGLT2 transportéru zabraňují zpětné renální reabsorpci glukózy, ztráty glukózy močí tak mohou dosáhnout až 70 g denně, proto vlivem glykosurie dochází k poklesu glykemie, ale také systolického krevního tlaku a poklesu hmotnosti (18).

Dle současných indikačních omezení léky používáme do kombinace s metforminem nebo jsou přidány do kombinace k inzulínové léčbě. Dle SPC jsou tyto léky indikovány do kombinace i s dalšími léčivými přípravky, které snižují hladinu glukózy. Účinnost léků klesá se snížením renálních funkcí, proto je vhodné se řídit při léčbě současným SPC léků (19–21). Před zahájením léčby je potřeba pacienty upozornit na dostatečný příjem tekutin, abychom předešli možné dehydrataci. Nežádoucím účinkem jsou nezávažné genitální a močové infekce. Jejich podávání je spojeno s nízkým rizikem hypoglykemie, které se kombinací s metforminem zachovává. V současnosti jsou registrovány fixní kombinace tří zástupců gliflozinů, kterými jsou canagliflozin, dapagliflozin a empagliflozin. V kombinaci s metforminem léky zachovávají účinek na pokles hmotnosti, jejich benefit je také v tom, jak bylo také dokladováno, že redukce hmotnosti je dána poklesem tělesného tuku více než jen ztrátou tekutin či ztrátou beztukové tkáně (22–25).



## 2. Kombinace ostatní – bez metforminu

### 2.1 TZD + gliptin

Tuto fixní kombinaci prezentuje pioglitazon + alogliptin, který je schválený pod názvem Incresync®.

Lék je indikován k léčbě pacientů, kteří netolerují či je u nich kontraindikován metformin a samotný pioglitazon nevede k dobré kompenzaci, nebo je možno využít lék do kombinace s metforminem, pokud u pacientů léčba kombinací pioglitazonu a metforminu nevede k cílové kompenzaci diabetu. Ve studiích bylo konzistentně jako v jiných studiích s TZD pozorováno zvýšení hmotnosti (26).

### 2.2 SGLT2 inhibitor + DPP-4 inhibitor (Glifloziny + gliptiny)

Jako poslední se v portfoliu antidiabetik léčby podávané perorálně objevily fixní kombinace obsahující výše uvedené léky. Jde o velmi zajímavou, atraktivní kombinaci pro léčbu, neboť jejich komplementární účinek je spojený s dobrým bezpečnostním profilem – nízké riziko

hypoglykemie, váhová neutralita, resp. pokles hmotnosti.

V současné době je v EU po schválení EMA zaregistrován přípravek Glyxambi, který obsahuje fixní kombinaci 10 mg nebo 25 empagliflozinu + 5 mg linagliptinu. Lék zatím neprošel schvalovacím řízením SUKL. Je indikován k léčbě u pacientů s DM2T, pokud léčba metforminem a/nebo derivátem sulfonylurey a jedním z monokomponentních přípravků Glyxambi nepostačuje k adekvátní kontrole glykemie, nebo jsou již pacienti kombinací těchto léků léčeni odděleně. Klinické studie prokázaly větší účinnost kombinace než podávání jednotlivého léku, podání gliflozinu vede k poklesu hmotnosti proti podání jen samotného linagliptinu (27, 28).

Další fixní kombinací je kombinace dapagliflozin 10 mg + saxagliptin 5 mg – je obdobně indikována k léčbě diabetu mellitu typu 2 do kombinace s metforminem a/nebo derivátem SU a jedním z monokomponentních přípravků léku s obchodním názvem Qtern®, který je již také schválený pro použití v Evropské unii, je zaregistrován, ale také není ukončeno schvalovací řízení SÚKL. V registračních klinických studiích byla obdobně prokázána

větší účinnost kombinace léků proti samotným komponentám dle poklesu HbA1c, pokles hmotnosti byl zaznamenán při podání dapagliflozinu proti podání samotného saxagliptinu (29). Léčba oběma léky má stanované i kontraindikace, které jsou dostupné v SPC léků (30, 31).

## Závěr

Fixní kombinaci léků z různých tříd antidiabetik rozšiřují významně portfolio léčby, neboť představují cestu, jak zjednodušit léčbu, zvyšují adherenci pacientů k terapii a zlepšují výsledky léčby. S výhodou lze využívat léky, které mají různý komplementární mechanismus účinku, a tak dochází k intervenci DM2T na různé patofyziologické úrovni. Je samozřejmě také nutno mít na paměti vždy nejen indikace, ale také kontraindikace terapie a možné vedlejší účinky. V dnešní nabídce je možno také dávky fixních kombinací titrovat k dobrému efektu a toleranci pacienta. Protože počet antidiabetik roste – a jak dokazují statistická čísla – pacienti žijí déle, s dalšími komorbiditami, pak je výzvou pro lékaře, aby více využívali nových dostupných fixních kombinací antidiabetik.

## LITERATURA

1. International Diabetes Federation IDF diabetes atlas. 7<sup>th</sup> ed. 2015 [cited 2015 Dec 9] available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. NZIS-Report ČK/1(09/2016) Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2015, dostupné z [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)
3. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30: 2415–2422.
4. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Medication adherence interventions: comparative effectiveness closing the quality gap revisiting the state of the science. Evidence Report No. 208. (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I.) AHRQ Publication No. 12-E010-EF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. 2012 Sep [cited 2016 Jul 28]. Available from: [https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/296/1248/Evidence-Report208\\_CQMedAdherence\\_FinalReport\\_20120905.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/296/1248/Evidence-Report208_CQMedAdherence_FinalReport_20120905.pdf).
5. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Problems paying out-of-pocket medication costs among older adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 384–391.
6. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, et al. Pill burden in patients with type 2 diabetes in Germany: subanalysis from the prospective, noninterventional PROVIL study. *Clin Diabetes*. 2015; 33: 55–61.
7. Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, et al. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed dose combination vs. loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *J Med Econ*. 2016; 19: 203–212.
8. 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 Ameri-

- can Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–442. doi: 10.1007/00125-014-3460-0.
9. Škrha J, Pelikanova T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, Česká diabetologická společnost, 2017. Dostupné z: <http://www.diab.cz>.
10. Blonde L, San Juan ZT. Fixed dose combinations for treatment of type2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2012; 29: 1–13.
11. Metformin XR, SPC (Glucophage XR®) dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
12. Competact, SPC dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
13. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2011.
14. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012; 38: 89–101.
15. Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 644–652.
16. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 565–574.
17. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 611–622.
18. Kvapil M. Inhibitory SGLT2: nová cesta k léčbě diabetu. V: Kvapil M (ed) *Diabetologie* 2010. Praha, Triton, 2010.
19. SPC Invokana dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
20. SPC Forxiga dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

21. SPC Jardiance dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
22. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012; 66: 446–456.
23. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 382: 941–950.
24. Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013; 56: 2582–2592.
25. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1650–1659.
26. SPC Incresync, dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
27. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 394–402.
28. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 384–393.
29. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 376–383.
30. SPC Glyxambi dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
31. SPC Qtern dostupné z [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)