

Význam kombinovaných perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN Hradec Králové

Současné možnosti farmakoterapie diabetu 2. typu jsou široké. Nové poznatky významně ovlivnily schéma a postup léčby a ukázaly, že bez perorálního antidiabetika nelze dosáhnout správné kompenzace glykemií. Vzhledem k tomu, že perorální antidiabetika ztrácejí v monoterapii postupně účinnost, je nutné kombinovat různé typy antidiabetik v menších dávkách včas. Další skoro vždy přítomné poruchy (arteriální hypertenze, dyslipidemie, poruchy koagulace) vyžadují komplexní farmakologickou léčbu. U řady pacientů je možné využití kombinovaných preparátů perorálních antidiabetik, které kombinují účinky metforminu a sulfonylurey nebo thiazolidindionů, zvyšují compliance pacienta a tím i úspěšnost léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom, perorální antidiabetika, fixní kombinace perorálních antidiabetik.

Significance of combinations of oral antidiabetics in type 2 diabetes treatment

Current options of type 2 diabetes pharmacotherapy are broad. Recent knowledge has had a major impact on the therapeutic regimen and procedure and has proved that glycaemic compensation cannot be obtained without oral antidiabetics. Given the fact that oral antidiabetics gradually lose efficacy as monotherapy, timely combinations of various types of antidiabetics at lower doses are required. Other, almost invariably present disorders (arterial hypertension, dyslipidaemia, coagulation disorders) require complex pharmacological treatment. In a number of patients, it is possible to use combinations of oral antidiabetics, which combine the effects of metphormin and sulphonylurea or thiazolidindiones, increase patient compliance and thus treatment success.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, oral antidiabetics, fixed combinations of oral antidiabetics.

Interní Med. 2009; 11(4): 155–158

Úvod

Diabetes 2. typu je důležitou součástí souboru metabolických abnormalit – metabolického syndromu. Dominantním rizikem diabetu je poškození stěny cév s vážnými klinickými důsledky. Rozkrýváním patogeneze cévních mikroangiopatických i makroangiopatických komplikací u diabetu včetně vlivu dalších složek metabolického syndromu se průběžně aktualizují možnosti léčby diabetu a v souvislosti s tím i prevence a léčba jeho komplikací.

Není pochyb o tom, že konsenzuálně přijatý obecný rámec (guideline) léčby určitého onemocnění, vycházející z jasných důkazů experimentálních, ale i klinických, je pro lékařskou praxi nutný. Je jej však nutné modifikovat podle individuální situace pacienta (zejména u tak heterogenní jednotky, jakou je diabetes 2. typu) i konkrétních podmínek zdravotnického systému. Tyto návody slouží jako významná pomoc v běžné klinické praxi.

Moderní přístup k léčbě hyperglykemie lze charakterizovat jako dosažení normoglykemie tak, aby se současně nezvyšovala hmotnost pacienta a nedocházelo nejen k manifestním, ale ani skrytým hypoglykemiím (tabulka 1).

Cíle antihyperglykemické léčby

Hyperglykemie je nezpochybnitelným faktorem – příčinou mikrovaskulárních specifických komplikací diabetu (retinopatie, nefropatie i neuropatie), proto není pochyb o správnosti její korekce k normoglykemii. V léčbě diabetické makroangiopatie je zásadní důsledná léčba hypertenze (léky volby jsou ACE inhibitory, případně antagonisté AT1 receptoru) i dyslipidemie, nejlépe kombinací hypolipidemik (1). Přímá vazba hyperglykemie a vzrůstajícího rizika makrovaskulárních komplikací a mortalitního rizika je jasná. Není však dosud vyjasněno, jaká je vazba mezi přísnou korekcí hyperglykemie a snížením tohoto rizika. To však nic nemění na současných cílových hodnotách glykemií, tedy i glykovaného hemoglobinu: 5 % dle IFCC. Subanalýzy recentních studií ACCORD, ADVANCE a VADT naznačují možnost, že u pacientů s kratším trváním diabetu 2. typu bez přítomné aterosklerózy by mohla intenzivní kompenzace glykemií kar-

diovaskulární riziko příznivě ovlivnit. Naopak by tomu mohlo být u pacientů s dlouhým trváním diabetu, závažnými hypoglykemiemi, pokročilou aterosklerózou a věkem (2).

Praktický postup při volbě antidiabetické léčby

Žádný diabetik by dnes neměl být léčen pouze dietou a antidiabetika by měla být nasazena bezprostředně po zjištění diagnózy diabetu. Není správné překračovat střední dávky jednotlivých antidiabetik a při nedostatečném efektu je nutné včas přidat další antidiabetikum (3).

Hyperglykemie u diabetiků 1. typu korigujeme vždy inzulinem. U diabetiků 2. typu současně s vysvětlením úpravy režimu, který je stále základní podmínkou úspěšné léčby, přidáme

Tabulka 1. Hlavní zásady antihyperglykemické léčby diabetu 2. typu

1. Cílový HbA _{1c} pod 5 % (dle IFCC).
2. Správné kompenzace nelze dosáhnout bez antihyperglykemické farmakologické léčby.
4. Již při stanovení diagnózy diabetu 2. typu indikován metformin jako lék volby.
5. Včasná kombinace metforminu s dalšími antidiabetiky.
6. V indikovaných případech využít fixních kombinací PAD.
7. Při výběru antidiabetik přihlížet k současné hypertenzi, dyslipidemii, obezitě.
8. Neodkládat kombinovanou léčbu s inzulinem.
9. Prevence hypoglykemií a nárůstu hmotnosti.

metformin. Analýzy ukázaly, že léčba PAD v monoterapii selhává až u třetiny pacientů během pěti let. Logickým důsledkem tohoto poznatku je včasná kombinace jednotlivých skupin perorálních antidiabetik (PAD), nikoli dlouhodobá léčba maximálními dávkami PAD a přidání dalšího PAD do kombinace až po delší době špatné kompenzace (tedy vyššího HbA_{1c}).

Metformin je dnes považován za lék první volby (4). Kromě antihyperglykemického účinku ovlivňuje významně i další metabolické parametry a tím přispívá k prevenci i k léčbě diabetických komplikací. Metformin je látka, která má široké metabolické účinky, a opakovaně byl potvrzen jeho protektivní efekt na kardiovaskulární komplikace a mortalitu. Postupně k němu přidáváme do kombinace další PAD ze skupiny sulfonylurey, thiazolidindionů, nově i inkretinových mimetik a gliptinů nebo inzulin.

Diabetes 2. typu je jako konečný výsledek poruchy glukózové homeostázy zařazován do skupiny souboru abnormalit metabolického syndromu z hlediska jeho hlavního důsledku – aterosklerózy – na první místo. Na cévní stěnu a projevy cévních onemocnění prokazatelně působí kromě metforminu i inzulinové senzitizery, deriváty sulfonylurey a nová antidiabetika – inkretinová mimetika a gliptiny.

Opakovaně byl potvrzen významný efekt metforminu na snížení kardiovaskulárních rizik. Deriváty sulfonylurey snižují pravděpodobně i mortalitu při infarktu myokardu (5). Antiagregační efekt antidiabetik sulfonylureového typu je in vitro přítomen např. u glibenklamidu, gliklazidu, nejsilněji u glimepiridu (6, 7, 8). Přímé cévní efekty inzulinových senzitizerů rosiglitazonu i pioglitazonu byly prokázány na karotidy i na koronární aterosklerózu. Pozitivní efekty inzulinových senzitizerů nad riziky nepochybně převažují (9, 10, 11).

Fixní kombinace perorálních antidiabetik

Vzhledem k tomu, že paleta farmak, potřebná k důkladné léčbě diabetika 2. typu s dalšími klinickými metabolickými abnormalitami (hypertenzí, dyslipidemií, hemokoagulačními poruchami) je náročná na počet tablet léků a compliance pacienta při jejich užívání, je v řadě případů výhodné použít fixně kombinovaných preparátů. U fixních preparátů se v jedné tabletě využívá různých mechanismů účinku kombinovaných PAD k zesílení cílového efektu, tedy k snížení glykemie, a rovněž metabolické účinky se ve fixních preparátech kombinují, případně zesilují. Na druhou stranu je nutné vždy vzít v úvahu

Tabulka 2. Fixní preparáty PAD v současnosti na našem trhu

Glibomet	metformin 400 mg + glibenklamid 2,5 mg
Glucovance	metformin 500 mg + glibenklamid 2,5/5 mg
Avandamet	metformin 500/1000 mg + rosiglitazon 1/2/4 mg

Tabulka 3. Fixní preparáty PAD dostupné v zahraničí

Metaglip	metformin 250/500 mg + glipizid 2,5/5 mg
Actoplus met	metformin 500/850 mg + pioglitazon 15 mg
Avandaryl	rosiglitazon 4/8 mg + glimepirid 1/2/4 mg
Duetact	pioglitazon 30 mg + glimepirid 2/4 mg
Eucreas	vildagliptin 50 mg + metformin 500/850 mg
Janumet	sitagliptin 50 mg + metformin 500/1000 mg

kontraindikace a možné nežádoucí účinky obou zastoupených léčiv.

V současné době jsou ve fixní kombinaci v jedné tabletě metformin, sulfonylurea, thiazolidindiony a nově i gliptiny (tabulky 2, 3). Metformin na buněčné úrovni nejpravděpodobněji aktivuje signální enzym AMP aktivovanou proteinkinázu, což vysvětluje jeho pleiotropní účinek na metabolismus glukózy a lipidů. Inzulinovou rezistenci snižuje na rozdíl od inzulinových senzitizerů (thiazolidindionů) nepřímo, je označován jako inzulin šetřící lék. Sulfonylureová PAD zvyšují nezávisle na glykemii sekreci inzulinu z beta buněk vazbou na sulfonylureové receptory na membráně beta buněk. Thiazolidindiony – inzulinové senzitizery – snižují glykemii a inzulinovou rezistenci přímým ovlivněním receptorů PPAR gama přímo v jádře buňky s rozsáhlými metabolickými efekty na metabolismus glukózy i lipidů. Gliptiny zvyšují sekreci inzulinu prostřednictvím inhibice enzymu dipeptidylpeptidázy 4. Tento enzym rozkládá velmi rychle inkretinové hormony, které jsou fyziologicky uvolňovány při přísunu potravy.

Fixní kombinace metforminu, sulfonylurey a thiazolidindionů

Na našem trhu je dostupná fixní kombinace metforminu s glibenklamidem (Glucovance, Glibomet) a metforminu s rosiglitazonem (Avandamet) (tabulka 2). Metformin s glipizidem (Metaglip), podobně jako některé další preparáty, není na našem trhu dostupný. Glibomet obsahuje metformin hydrochloridum 400 mg a glibenklamid 2,5 mg v jedné potahované tabletě. Glucovance obsahuje metformin hydrochloridum 500 mg a glibenclamidum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě. Existují tablety s 250 mg metforminu a 2,5 mg glipizidu, s 500 mg metforminu a 2,5 mg glipizidu a 500 mg metforminu a 5 mg glipizidu. Avandamet obsahuje metformin hydrochlorid

(500 mg nebo 1 000 mg) a rosiglitazon (1, 2 nebo 4 mg). Použití jedné tablety místo dvou může zvýšit adherenci k léčbě. Tablety se polykají celé. Pacienti by měli začínat s nejnižšími dávkami.

Metformin i glibenklamid mají aditivní účinek na snižování glykemie. To platí při kombinaci dvou tablet jednotlivých antidiabetik stejně jako při použití jejich fixní kombinace. Fixní kombinace zahrnuje komplexní účinky metforminu (zlepšuje hlavně lačné glykemie) a současně glibenklamidu (zlepšuje hlavně postprandiální glykemie). Většina diabetiků 2. typu trpí určitým stupněm inzulinové rezistence a současně i poškozením funkce beta buněk. Metformin snižuje inzulinovou rezistenci a glibenklamid stimuluje sekreci inzulinu.

Kombinovaná tableta může samozřejmě vyvolat vedlejší účinky, které mohou provázet léčbu oběma typy antidiabetik zvlášť. Jsou-li použity v jedné tabletě současně, může metformin tlumit zvýšení hmotnosti, které provází léčbu glibenklamidem, ale výskyt hypoglykemie se může zvýšit. Kontraindikace je nutné zvážit jak u metforminu (především renální insuficience), tak i u sulfonylurey (nedostatečná endogenní sekrece inzulinu, riziko hypoglykemie).

V tabletě Avandamet je kombinován metformin s thiazolidindionem rosiglitazonem. Byl uveden na trh v roce 2002 ve Spojených státech a krátce poté i u nás. Avandamet je vhodný u pacientů, kteří byli dosud léčeni metforminem nebo rosiglitazonem bez žádoucího efektu. Řadě pacientů, kteří užívali obě antidiabetika, může také více vyhovovat převedení na Avandamet. Účinek obou léků je aditivní. Obě antidiabetika zlepšují inzulinovou senzitivitu, ale odlišným mechanismem, což umožňuje jejich využití v kombinaci. Metformin je inzulin-šetřící lék, rosiglitazon inzulinový senzitizer. Metformin snižuje glykemii především prostřednictvím snížení tvorby jaterní glukózy, zatímco rosiglitazon stimuluje receptory PPAR gama a zlepšuje periferní

vychytávání a utilizaci glukózy. Metformin ani rosiglitazon nestimulují sekreci inzulínu, jsou to antihyperglykemické léky a v monoterapii nevyvolávají hypoglykémii. Pokud jsou užívány v kombinaci, může se hypoglykémie vyskytnout, ale je obvykle mírná. Oba léky ovlivňují také kardiovaskulární systém. Avandamet umožňuje současnou léčbu dvěma účinnými antidiabetiky v jedné tabletě, které snižují inzulínovou rezistenci s minimálním rizikem hypoglykémie. Vždy je nutné respektovat kontraindikace obou antidiabetik. Při neadekvátním efektu metforminu se doporučuje začít léčbu Avandametem ve stejné dávce (až do 2 000 mg/den) a 4 mg rosiglitazonu v dávkách rozdělených tak, aby odpovídaly dávkám při monoterapii metforminem. Pro pacienty neadekvátně léčené rosiglitazonem v monoterapii je doporučeno začít se stejnou dávkou rosiglitazonu s 1 000 mg metforminu ve dvou denních dávkách. Rozumné je v prvních dnech začít s 500 mg metforminu se snídaní a postupně dávky titrovat. Efekt rosiglitazonu nastupuje pomalu. Maximální denní doporučená dávka Avandamet je 8 mg rosiglitazonu/2 000 mg metforminu v rozdělených dávkách. U pacientů dosud neléčených rosiglitazonem může mírně stoupnout po zahájení léčby Avandametem hmotnost (o jeden až dva kilogramy). Mohou se projevit vedlejší účinky obou antidiabetik. Při indikaci Avandamet je nutné vzít v úvahu možná rizika obou složek (především tedy vyloučit renální insuficienci, nepodávat u pacientů s rizikem acidózy, závažným srdečním selháváním a ischemickou chorobou srdeční).

Nové fixní kombinace perorálních antidiabetik

V současné době jsou zaváděna do klinické praxe další antidiabetika (12, 13, 14). Jsou to jednak parenterální léky, které budto napodobují činnost přirozených hormonů, ovlivňujících zpracování glukózy – stabilní analoga inkretinových mimetik – nebo inhibitory enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP 4), urychlujícího jejich rozkládání v tabletové formě.

Stabilní analoga inkretinových mimetik (glukagon like peptidu 1) zvyšují glukózo-dependentní sekreci inzulínu z beta buněk. Rychle tedy stimulují uvolnění inzulínu z beta buněk jen při zvýšení postprandiální glykémie (např. exenatid – Byetta, liraglutid). Lze je kombinovat

se sulfonylureou a metforminem. Snižují hmotnost, vyžadují však injekční aplikaci. Neovlivňují složky metabolického syndromu a vzhledem k injekčnímu podání nejsou obsaženy ve fixních kombinacích.

Inhibitory DPP 4 (gliptiny), které zabraňují rychlé degradaci GLP 1 (vildagliptin – Galvus a sitagliptin-Januvia), zvyšují sekreci inzulínu pouze při hyperglykémii. Po jídle tedy glykémii snižují a snižují rovněž jaterní glukoneogenezi. Účinkují na alfa i beta buňky, užívají se jednou denně perorálně a neovlivňují hmotnost. Mohou se kombinovat např. s metforminem. U vildagliptinu je popsán pozitivní efekt na dyslipidemii.

Gliptiny jsou již připraveny k širšímu klinickému použití ve fixním poměru s metforminem v jedné tabletě. V blízké době se očekává uvedení vildagliptinu v dávce 50 mg s metforminem v dávce 500 a 850 mg (Eucreas) a sitagliptinu 50 mg s metforminem v dávce 500 a 1 000 mg (Janumet). I tato kombinace výhodně využívá antihyperglykemického účinku metforminu a gliptinu spolu s příznivými metabolickými účinky (již výše uvedenými u metforminu a nezvyšování hmotnosti u gliptinu a příznivé ovlivnění lipidového spektra u vildagliptinu).

Závěr

V současné době se významně rozšířily možnosti farmakoterapeutického ovlivnění nejen hyperglykémie, ale i ostatních klinických projevů metabolických abnormalit. Diabetes 2. typu postihuje zejména starší populaci a je současně provázen dalšími závažnými poruchami (arteriální hypertenze, dyslipidemie, poruchy koagulace). Nejen v léčbě hyperglykémie je doporučována včasná kombinace farmak s různými mechanismy účinku, které výsledný efekt zesilují. Absolutní compliance u užívání většinou většího počtu léků lze prakticky zpravidla obtížně dosáhnout. Jednou možností, jak počet potřebných léků kvantitativně snížit a kvalitativně zachovat, jsou fixní kombinace léků.

Fixní směsi perorálních antidiabetik, dostupných na našem trhu, jsou pro řadu pacientů vhodné. Jejich stabilní složkou je metformin, kombinovaný sulfonylureou nebo thiazolidindionem. Při volbě vhodného pacienta, s obvyklým zvážením kontraindikací obou zastoupených složek, jsou fixní preparáty perorálních antidiabetik vhodnou volbou v současných i perspektivních širokých možnostech léčby diabetu 2. typu.

Literatura

1. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
2. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association Diabetes Care 2009; 32: 187–192.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidindiones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 173–175.
4. Šmahelová A. Metformin. In *Trendy v diabetologii* 12, ed. M. Haluzík, Praha Galén 2008.
5. Danchin, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonyleureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: result from a nationwide French registry. *Diab Met Res Rev* 2005; 21: 143–149.
6. Siluk D, Kaliszan R, Haber P, Petrusiewicz J, Brzozowski Z, Sut G. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1034–1037.
7. Jennings PE, Saniabadi AR, Belch JJ. Effects of glizalide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. *Metabolism* 1999, 41 (suppl. 1): 36–39.
8. Katakami N, Katakami Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or glizalide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
9. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, et al. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006; 13: 134–137.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
11. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes, *NEJM*, 2007; 356: 2457–2471.
12. Haluzík M. Svačina Š. Gliptiny. In *Trendy v diabetologii* 12, Galén Praha, 2008.
13. Ahrén B. GLP-1-Based Therapy of Type 2 Diabetes: GLP-1 Mimetics and DPP-IV Inhibitors. *Curr Diab Rep* 2007; 7 (5): 340–347.
14. Rosenstock J, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 217–223.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
smahelov@lfhk.cuni.cz