

Fixní kombinace sitagliptin/metformin v léčbě diabetu 2. typu

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Pro prognózu pacientů s diabetem má základní význam účinná terapie onemocnění a prevence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, které mohou závažně zhoršovat zdravotní stav pacientů. V léčbě diabetu 2. typu hrají základní roli perorální antidiabetika. V mnoha případech se nedaří dlouhodobě dosáhnout přiměřené kompenzace monoterapií a je třeba sáhnout ke kombinaci léčiv.

Úvod

Lékem první volby je u pacientů s diabetem 2. typu metformin, klasické antidiabetikum ze skupiny biguanidů. Při nedostatečné kontrole diabetu metforminem je podle doporučených postupů vhodné přistoupit ke dvojkombinaci metforminu s některým z dalších léčiv. Vzhledem ke komplexní etiopatogenezi diabetu je výhodné kombinovat léčiva s rozdílným mechanismem účinku, aby tak terapie zasahovala několik etiopatogenetických faktorů současně. Touto komplementaritou účinků se vyznačuje kombinace metforminu se sitagliptinem – perorálním antidiabetikem působícím na inkretinovém principu. Fixní kombinaci sitagliptin/metformin uvádí na trh společnost MSD pod názvem Janumet.

Metformin

Hlavním účinkem metforminu je snížení inzulinoresistence, která provází diabetes 2. typu. Metformin snižuje bazální hyperglykémii útlumem jaterní glukoneogeneze. Postprandiální hyperglykémii snižuje zvýšením citlivosti tkání na inzulín a stimulací transportu glukózy do cílových tkání (především svalové a tukové) a podporou utilizace glukózy v těchto tkáních. Metformin zpomaluje rychlost vstřebávání glukózy ve střevě. Snížením bazálních a postprandiálních hladin glukózy v plazmě zlepšuje glukózovou toleranci. Má antiaterogenní účinky – mírně snižuje hladinu LDL-cholesterolu a triglyceridů, působí příznivě na cévní endotel, potlačuje v cévních stěnách zánět a oxidační stres. Snižuje hladinu inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), a přispívá tak ke korekci protrombotického stavu, který doprovází inzulinoresistenci. Sekrece inzulínu se při léčbě metforminem nemění. Metformin navíc stimuluje sekreci glukagon-like peptidu 1 ve střevě.

Sitagliptin

Kromě regulačního vlivu glykémie mají na sekreci inzulínu B-buňkami pankreatu vliv inkretiny – hormony produkované ve střevě jako odpověď na perorální příjem glukózy. Mezi inkre-

tiny patří glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulino-tropní peptid (GIP). Inkretiny mají řadu společných účinků, např. zvyšují sekreci inzulínu, zvyšují citlivost a přežívání B-buněk, inhibují vychytávání inzulínu játry, snižují glykémii. GLP-1 potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje hmotnost. Diabetici 2. typu mají sníženou hladinu GLP-1, je proto žádoucí tuto hladinu zvýšit. Na tomto principu je založeno působení sitagliptinu, léčiva ze skupiny tzv. inhibitorů dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV). Tento enzym v organismu degraduje inkretin GLP-1 a tím snižuje jeho hladinu. Sitagliptin blokuje enzym DPP-IV po dobu 24 hodin, tím prodlužuje biologický poločas GLP-1 a významně zvyšuje jeho koncentraci. Sitagliptin dále zvyšuje citlivost B-buněk, a tím přispívá k obnovení první fáze inzulínové sekrece, snižuje glykémii nalačno i postprandiálně a chrání B-buňky pankreatu. Je možno jej kombinovat s metforminem a s některými dalšími perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony).

Kombinace sitagliptin/metformin

Kombinace sitagliptin/metformin ovlivňuje současně více klíčových mechanismů vzniku diabetu 2. typu. Obě látky se svými účinky navzájem doplňují (viz uvedené účinky metforminu a sitagliptinu). V některých směrech působí i synergicky, např. metformin stimuluje sekreci aktivního GLP-1, sitagliptin snižuje degradaci GLP-1, přičemž účinek kombinace sitagliptin/metformin ve zvýšení hladiny GLP-1 je vyšší, než by odpovídalo součtu účinku jednotlivých léčiv.

Klinické studie

Účinnost a bezpečnost kombinace sitagliptin/metformin v léčbě diabetu 2. typu byla prokázána v klinických studiích. Nejdelší sledování účinnosti této kombinace proběhlo v sérii placebem kontrolovaných studií v celkové délce 104 týdnů. Již v úvodní 24týdenní eta-

pě projektu vedlo podávání kombinace sitagliptin/metformin u pacientů s diabetem 2. typu k signifikantně lepším výsledkům (pokud jde o snížení hladiny HbA_{1c}) než použití jednotlivých léčiv v monoterapii. Léčba kombinací byla dobře snášena, četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků byla u kombinace sitagliptin/metformin srovnatelná s monoterapií metforminem. I při hodnocení ve 104. týdnu sledování se potvrdila stabilita klinicky významného účinku kombinace.

Indikace

Indikací kombinace sitagliptin/metformin je léčba pacientů s diabetem 2. typu (vždy souběžně s dietou a cvičením), kteří mají nedostatečně kontrolovaný diabetes při terapii maximálně snášenou dávkou samotného metforminu, nebo pro pacienty úspěšně léčené metforminem a sitagliptinem v oddělených formách. Přípravek je možno také kombinovat s deriváty sulfonylurey (jako trojkombinaci) u pacientů, kteří neměli adekvátně kontrolovaný diabetes při maximálně snášených dávkách metforminu a derivátu sulfonylurey.

Pozice v paletě léčiv

Fixní kombinace sitagliptin/metformin představuje významnou novou variantu kombinované léčby pacientů s diabetem 2. typu. Fixní kombinace je výhodná tím, že (oproti podávání léčiv odděleně) zvyšuje compliance, a tím zlepšuje také kontrolu onemocnění. Účinnost kombinace sitagliptin/metformin je srovnatelná s kombinací metforminu s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey či meglitinidu, thiazolidindiony), podávání kombinace sitagliptin/metformin však není spojeno se zvýšením rizika hypoglykemií a se vzestupem hmotnosti (což má zvláštní význam u pacientů s diabetem 2. typu, kteří trpí nadváhou). Pro kombinaci sitagliptin/metformin je charakteristické nízké riziko lékových interakcí. To představuje u pacientů s diabetem 2. typu značnou výhodu, protože tyto nemocní vedle antidiabetické terapie užívají často ještě další léky.

Literatura

Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537-550.

Qi DS, Teng R, Jiang M, et al. Two-year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(Suppl 1):S36.

Honka M. Sitagliptin/metformin – fixní kombinace. *Remedia* 2009;19:84-92.

Další literatura u autora.