

# XIGDUO – fixní kombinace dapagliflozinu a metforminu

Tomáš Edelsberger

*Diabetologická ambulance Krnov*

## Souhrn

Fixní kombinace dvou rozdílných farmak ve stejné nebo příbuzné indikaci se s úspěchem používají v různých lékařských oborech a ne jinak je tomu v diabetologii. Tento článek se věnuje kombinační léčbě zahrnující v jednom přípravku metformin a dapagliflozin, molekuly ovlivňující rozdílné patofyziologické mechanismy diabetes mellitus 2. typu, v tomto případě inzulinovou rezistenci a zvýšenou reabsorpci glukózy v ledvinách. Většina pacientů s diabetem 2. typu nedosahuje cílovou kompenzaci diabetu při užívání jednoho typu antidiabetika a potřebují ke správné kontrole diabetu kombinaci několika rozdílných farmak. Použití fixní kombinace vede ke zlepšení adherence na straně pacienta a tím i k využití celého léčebného potenciálu zvolených léků.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – fixní kombinace – glifloziny – inhibitory SGLT2 – kombinační léčba – perorální antidiabetika

## XIGDUO – fixed combination of the active ingredients dapagliflozin and metformin

### Summary

Fixed dose combination of two different drugs in the same or related indications are successfully used in various medical fields including diabetology. This article deals with the combination therapy comprising metformin and dapagliflozin in a single preparation, molecules affecting different pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes, particularly insulin resistance and increased glucose reabsorption in the kidney. Most patients with type 2 diabetes does not achieve target glycemic control when treated with single antidiabetics and need for proper control of diabetes combination of several different drugs. Using the fixed combination leads to improved patient's adherence and utilization of the full therapeutic potential of selected drugs.

**Key words:** combination therapy – diabetes mellitus – fixed-dose combinations – oral antidiabetics – SGLT2 inhibitors

### Úvod

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (sodium-glucose linked transporter 2 – SGLT2, glifloziny) jsou schváleny i pro podávání v monoterapii, přesto však se používají především v kombinaci s metforminem nebo dalšími antidiabetiky včetně inzulinu. Jako nejefektivnější se jeví jejich využití v 2. nebo 3. linii léčby. Fixní kombinace představitelů obou zmíněných skupin antidiabetik nabízí možnost využít kromě tradiční sekvenční léčby i iniciální kombinační léčbu zahrnující metformin a dapagliflozin, která může dopomoci pacientům k dosažení cílového glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) rychleji a účinněji. Tento přístup lze s úspěchem zvolit především u pacientů s vysokým vstupním glykovaným hemoglobinem ( $HbA_{1c}$ ), u nichž lze předpokládat, že se nedosáhne uspokojivé kontroly diabetu pouze monoterapií. Smysluplná prahová hodnota  $HbA_{1c}$  při níž lze uvažovat o této léčebné variantě, je 75 mmol/mol (dle doporučení ADA/EASD).

Tento **facilitovaný** přístup k iniciální léčbě pacienta, jehož uplatněním dospějeme k cílovým hodnotám o několik týdnů či měsíců dříve, nemá patrně zásadní význam z hlediska pozdějšího vývoje mikrovaskulárních či makrovaskulárních komplikací. Rychlejší odstranění glukotoxického působení hyperglykemie na pankreas a bezodkladné zacílení na různé patofyziologické diabetogenní mechanismy z DeFronzova oktetu [1] by mohlo mít pozitivní efekt na životnost a funkčnost B buněk. Ruku v ruce s tím lze očekávat při důrazném a přitom bezpečném poklesu glykemií za použití současných moderních antidiabetik větší důvěru ke zvolenému způsobu léčby i na straně pacienta.

### Proč vlastně fixní kombinace?

Nejbohatší důkazy pro odpověď na tuto otázku lze patrně najít v aktuální literatuře věnující se léčbě hypertenze, v níž je upřednostňování fixních kombinací před samo-

statně užívanými farmaky zakotveno i v doporučených postupech [2]. Z diabetologického hlediska stojí za pozornost kromě jiného i metaanalýza 10 studií srovnávajících fixní kombinaci antidiabetik s užíváním stejných léků separátně publikovaná v roce 2012, která zpracovala data celkem 70 573 pacientů. Ve skupině léčené fixní kombinací antidiabetik došlo k signifikantně významnějšímu poklesu HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s pacienty uží-

vajícími stejné léky samostatně (rozdíl představoval -0,53 % DCCT [95% CI: -0,78, -0,28]; p < 0,0001). Adherence k pravidelnému užívání léků vyjádřená jako medication possession ratio (MPR) byla také významně vyšší v případě fixní kombinace léků, a to nejen v případě iniciální dvojkombinační léčby (rozdíl = 8,6 % [95% CI: 1,6, 1,6]; p = 0,0162), ale i u pacientů, kteří přešli na fixní kombinaci z monoterapie (rozdíl = 7,7 % [95% CI: 5,7, 9,6]; p < 0,0001), respektive ze separátní kombinace antidiabetik (rozdíl = 5,0 % [95% CI: 3,1, 6,8]; p < 0,0001), tab. 1 [3].

**Tab. 1. Výhody fixní kombinace vs. samostatného užívání jednotlivých složek.**  
Upraveno podle [3]

**přínosy fixní kombinace**

vyšší účinnost ve srovnání s monoterapií vyšší dávkou (dávkami)

rozdíl v HbA<sub>1c</sub> -0,53 % [95% CI: -0,78, -0,28] p < 0,0001

lepší adherence k léčbě

zlepšení compliance při užívání léků o 8,6 % [95% CI: 1,6, 15,6]; p = 0,0162

snížení rizika nežádoucích účinků ve srovnání s dávkami užívanými v monoterapii

snížení celkových nákladů

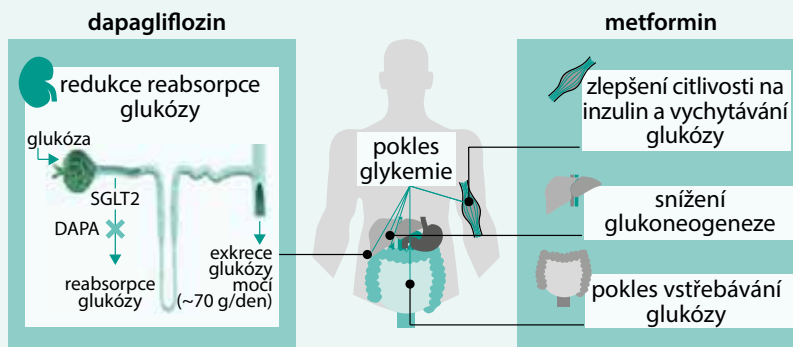
**Argumenty pro použití iniciální kombinační léčby [4]**

- rychlejší snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub>
- zamezení setrvačnosti spojené s postupným přidáváním jednotlivých antidiabetik
- zahájení terapeutické intervence s doplňujícím se mechanismem účinku
- potenciál k použití menší maximální dávky jednotlivých složek, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky
- možnosti fixní kombinace mají potenciál zlepšit adherenci pacienta

**Tab. 2. Přehled indikací a kontraindikací fixní kombinace dapagliflozinu a metforminu (podle SPC přípravku XIGDUO). Upraveno podle [9]**

indikace	kontraindikace
u pacientů bez glykemie adekvátně upravené maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii	hypersenzitivita
v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy, včetně inzulínu	středně závažné až závažné poškození funkce ledvin (glomerulární filtrace < 1 ml/s)
u pacientů, u kterých není glykemie adekvátně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky	diabetická ketoacidóza
	akutními stavy potenciálně predisponující k alteraci funkce ledvin (např. dehydratace, závažná infekce nebo šok)
u pacientů již léčených kombinací dapagliflozinu a metforminu v monoterapii (v jednotlivých tabletách)	akutní nebo chronické onemocnění potenciálně způsobující tkáňovou hypoxii (např. srdeční nebo respirační selhání)
	poškození funkce jater
	alkoholismus, případně akutní intoxikace alkoholem

**Schéma. Doplňující se mechanismy účinku dapagliflozinu a metforminu**



## Účinnost kombinace dapagliflozinu a metforminu

O výhodách a omezeních inhibitorů SGLT2, resp. jejich prvního, výsledky studií podepřené představitelí dapagliflozinu se můžeme přesvědčit v bohaté publikované literatuře [5–7], srov. i schéma a tab. 2. Pro účely konkrétní kombinace dapagliflozinu s metforminem lze ze širokého spektra klinického programu studií s dapagliflozinem nejlépe použít studii Henryho et al publikovanou v roce 2012. V této klinické studii byli dosud neléčení pacienti s vyšším vstupním HbA<sub>1c</sub> (7,5–12% DCCT) rozděleni do 3 skupin a léčeni buď samotným metforminem (titrovaným do 2 000 mg/den), samotným dapagliflozinem (5 nebo 10 mg/den), nebo fixní kombinací obou těchto antidiabetik. Kombinovaná léčba vedla k významnějšímu snížení hladiny HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s monoterapií: -2,05 pro dapagliflozin 5 mg + metformin, -1,19 pro dapagliflozin 5 mg a -1,35 pro metformin ( $p < 0,0001$ ) resp. -1,98 pro dapagliflozin 10 mg + metformin, -1,45 pro dapagliflozin 10 mg a -1,44 pro metformin ( $p < 0,0001$ ). Kombinační terapie byla ve srovnání s monoterapií statisticky významně efektivnější i v účinku na pokles glykemie nalačno ( $p < 0,0001$ ) a pokles hmotnosti ( $p < 0,0001$ ) [8].

## Závěr

Je nepochybné, že většina pacientů trpících diabetem 2. typu nedosahuje cílové hodnoty glykemie, resp. HbA<sub>1c</sub> při užívání jednoho typu antidiabetika, a potřebuje tedy ke správné kontrole diabetu kombinaci několika rozdílných farmak. Použití fixní kombinace 2 či více molekul představuje v tomto případě pro pacienta významné zjednodušení léčebného režimu, které vede ke zlepšení adherence k léčbě, a tím i využití celého léčebného potenciálu zvolených antidiabetik. První fixní kombinace inhibitoru SGLT2 a metforminu, přípravek XIGDUO představuje možnost, jak moderně a účinně léčit pacienty s diabetem 2. typu, aby se v krátké době dosáhlo cílových hodnot.

## Literatura

1. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58(4):773–795.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(10): 1925–1938.
3. Han S, Iglay K, Davies MJ et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual-therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(6): 969–977.
4. Bell DSH. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 291–300.
5. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466.
6. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022.
7. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 262–274.
8. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(5): 446–456.
9. SPC XIGDUO. Dostupné z WWW: <[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002672/WC500161033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf)>.

**MUDr. Tomáš Edelsberger**

✉ [edelsberger@gmail.com](mailto:edelsberger@gmail.com)

Diabetologická ambulance

[www.diakrnov.cz](http://www.diakrnov.cz)

*Doručeno do redakce 29. 3. 2016*

*Přijato po recenzi 30. 3. 2016*