

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházai, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,¹ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc²

Korai kombinált antidiabetikus kezelés 2-es típusú diabetesben

Winkler Gábor dr.^(1,2)

Összefoglalás

A 2-es típusú cukorbetegség vércukorszökkentő kezelése hagyományosan lépcsőzetes, felépítő jellegű, egymásra épülő terápiás lépésekben valósul meg. Patogenetikai ismereteink bővülésének és a terápiás eszközpark szélesedésének köszönhetően azonban az utóbbi évek változásokat hoztak: uniformizált döntések helyett a kezelés individualizálása került a középpontba. Ennek egyik lehetősége az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású kezelés és ennek részeként korai, akár primer antidiabetikum-kombináció alkalmazása. A közlemény áttekinti az e kombinációk indokoltságát alátámasztó adatokat és a klinikai hatékonyságukkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket. Megállapítja, hogy a korai antidiabetikum-kombinációnak helye van a kezelésben, noha bevezetésének legoptimálisabb anyagcsere-tartománya különböző ajánlásokban még nem teljesen kiforrott. Bizonyos azonban, hogy már a diabetes legkorábbi szakaszában a normoglykaemia lehető leggyorsabb elérésére célszerű törekedni.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, kezelési irányelv, korai antidiabetikum-kombináció, késői szövődmények

Early antidiabetic combination in type 2 diabetes

Summary: Traditionally, the blood glucose lowering therapy in type 2 diabetes (T2DM) is gradual, 'step up' type, implementing in successive treatment steps. Due to expansion of our knowledge on its pathogenetic background and the broadening of the antidiabetic pharmaceutical portfolio it has recently changed: instead of uniformised decisions the individualised treatment came into the focus. The early, in some cases initial antidiabetic combination is a possible option for this strategy. Data supporting justification of early drug combination and studies comparing effectiveness of these combinations as compared to that of monotherapeutic application of the components are overviewed in the article. Based on these experiences it can be concluded, that the early (even initial) antidiabetic combination has its place in the blood glucose lowering therapy of T2DM, though the most suitable metabolic range of its introduction is not exactly clarified. It is sure however, that already in the earliest course of diabetes it is fundamental to achieve and contain normoglycemia as soon as possible, and the early antidiabetic combination may serve as an effective tool for it.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, treatment guidelines, early antidiabetic combination, late complications

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (N°4) 231–238. 2017. július

DOI: 10.24121/dh.2017.18

Rövidítések

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **ADVANCE:** Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (vizsgálat); **ACCORD:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (vizsgálat); **CDA:** Kanadai Diabetes Társaság (Canadian Diabetes Association); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CPRD:** az Egyesült Királyság klinikai-tudományos adatbázisa (Clinical Practice Research Datalink); **DPP-4:** dipeptidil peptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **EDICT:** Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (vizsgálat); **GLP-1:** glukagon-szerű peptid (glucagon-like peptide)-1; **IR:** azonnal kioldódó hatóanyag (immediate release); **SGLT-2:** nátrium-glukóz kotranszporter (sodium-glucose cotransporter)-2; **T1DM, T2DM:** 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus; **UKPD(S):** United Kingdom Prospective Diabetes (Study); **VADT:** Veterans Administration Diabetes Trial (vizsgálat)

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) vércukorsökkentő kezelése hagyományosan lépcsőzetes (szekvenciális), felépítő („step up”) jellegű, az életmódkezeléstől a napszakos inzulinadás valamelyik formájáig egymásra épülő terápiás lépésekben megvalósuló. Patogenetikai ismereteink bővülésének és a terápiás eszközpark szélesedésének köszönhetően az utóbbi évek változásokat hoztak: uniformizált döntések helyett a kezelés individualizálása került a középpontba.^{1,2} E szemléletváltozás eredményeként egyes terápiás lépések kihagyhatóvá, „átugorhatóvá” váltak (pl. korai inzulinkezelés alkalmazásakor),^{3,4} gyógyszer-kombinációk bővítése helyett előtérbe került a kombináción belül alternatív összetevők választása, valamint az inzulinhatás javulásával (pl. a fizikai aktivitás fokozódásával és/vagy a súlytöbblet csökkenésével) elfogadott gyakorlattá vált a leépítő („step down”) kezelés, az antidiabetikumok teljes elhagyását is beleértve.

A 2000-es évek elején jelentek meg először közlemények az életmódkezeléssel egyidejűleg, első gyógyszeres kezelésként indított („primer”) antidiabetikum-kombináció előnyeiről,^{5,6} jóllehet, az európai gyakorlatban alkalmazása egészen a legutóbbi időkig nem vált széleskörűvé. A jelen munkánkban a korai antidiabetikum-kombináció és az intenzív glykaemiás kontroll indokoltságát alátámasztó adatokat, valamint ennek új kezelési ajánlásokban való megjelenését tekintjük át.

Korai anyagcserekontroll, intenzív glykaemiás kezelés, vaszkuláris eseménygyakoriság

Számos adat bizonyítja, hogy a T2DM minden szakaszában késik az antidiabetikus kezelés „intenzifikálása”, azaz az időben történő terápiaváltás a kezelési célértékek elérésére és hosszú távú fenntartására. Már *Pirart* kimutatta mérföldkő jelentőségű, de az újabb, korszerűbb módszereket alkalmazó, nagyobb esetszámú vizsgálatok fényében hamar elfeledett, utóbb a „Brüsszel tanulmány” nevet kapó munkájában, hogy „a cukorbetegség korai érszövődményei szoros összefüggésben állnak a diabetest megelőző túlsúllyal és a magas vércukorszinttel”.⁷

A 4398, 1947–1973 között, azaz 25 éven keresztül, legalább évi egy ambuláns ellenőrzéssel követett cukorbeteggel kapcsolatos megfigyelések eredetileg a *Diabete et Metabolisme* c. lap 3. kötetében, 1977-ben, francia nyelven jelentek meg, három részletben. A munka jelentőségét mindennél jobban kifejezi, hogy 1978-ban, a *Diabetes Care* is átvette, s a három részt összefüggően, teljes terjedelmében közreadta. A betegek közül 2795 személy a diabetes diagnózisától kezdve ellenőrzés alatt állt. Hosszú távú anyagcsere-jellemző még nem állt rendelkezésre, ezért a glucosuria mértéke, az éhomi és az étkezés utáni (postprandialis) vércukorszint együttese által meghatározott „score” alapján „jó”, „tűrhető” (az eredetiben: „fair”) és „rossz” anyagcsere-állapotú csoportokat állítottak fel, s évenkénti bontásban vizsgálták közöttük a retino-, nephro- és neuropathia megjelenését. Kimutatható volt, hogy azok között, akik anyagcsere-állapotuk alapján már az első 5 évben a „tűrhető” vagy a „rossz” csoportba kerültek, gyakoribb volt a mikrovaskuláris szövődmények megjelenése.

A tanulmányt később sok kritika érte. Így az, hogy összemosta az 1-es (T1DM) és a 2-es típusú eseteket, az anyagcserekontrollal azonos súllyal vette figyelembe a kórismézéstől eltelt időt, valamint az elhízás tényét, s hogy döntően csak a kisérszövődmények alakulását elemezte. Az észrevételek kétségtelenül helytállóak, a korai anyagcsere-állapot kívánttól elmaradó volta és a szövődmények közötti összefüggés felismerése azonban fontos megállapítás.

Jóval újabb keletű az Egyesült Királyságból származó, a Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 81 753 betegének öt éves adatait feldolgozó elemzés.⁸

A retrospektív feldolgozásba T2DM-es személyeket vontak be, akiket első alkalommal 2004–2006 között regisztráltak az adatbázisban, s ezt követően 2011 végéig átlagosan 5,1, maximum 7,2 éven keresztül követték anyagcsere-állapotukat és kezelésüket. Azt vizsgálták, hogy a bevonáskor 1, 2 vagy több orális antidiabetikumot kapóknak milyen a HbA_{1c}-értékkel jellemzett anyagcsere-állapota, mennyi idő telt el a diabetes felismerésétől kezdve, milyen HbA_{1c}-érték mellett és mennyi idő elteltével kerül sor az addigi antidiabetikus kezelés szélesítésére (antidiabetikum-kombináció, illetve többszörös kombináció bevezetésére). Azt találták, hogy 2,6±4,1 évvel a diabetes felismerése után az egy orális szert kapók átlagos HbA_{1c}-szintje még mindig 8,4%! Második antidiabetikum bevezetésére a ≥7,0% HbA_{1c}-értékkel rendelkezők körében átlagosan 2,9, a ≥7,5% értékűek esetében 1,9, a ≥8,0% érték-

kel rendelkezőknél 1,6 év elteltével kerül sor. Hasonló kérés volt megfigyelhető a kezelés további intenzifikálásában is.

Ez az adatelemzés nem vizsgálta a szövődmények és a kívánttól elmaradó korai anyagcserekontroll összefüggését, de rámutatott az időben történő kezelésváltás késésére. A munkacsoport egy másik, ugyancsak a CPRD adatait feldolgozó munkája azonban e kérdést is górcső alá vette.⁹

Az adatbázis 1990-es nyilvántartásában szereplő 105 477 T2DM-es felnőtt (56% férfi) klinikai és laboratóriumi adatait követték 2012 végéig, azaz 23 éven keresztül. Retrospektív elemzéssel vizsgálták, hogy milyen e betegek vaszkuláris eseménygyakorisága, hogyan alakul különböző keringési betegségek (szívinfarktus, stroke, keringési elégtelenség) rendezett glykaemiás kontrollú ($HbA_{1c} < 7,0\%$) személyekéhez viszonyított esélyhányadosa a $\geq 7,0\%$, illetve $\geq 7,5\%$ HbA_{1c} -értékkel rendelkezők csoportjában, ha az anyagcsere intenzív kezelését egy éven belül, illetve csak egy év elteltével kezdték. Kontrollcsoportként azok szerepeltek, akiknél a célértékre történő intenzív kezelést a felfedezés után azonnal, de legkésőbb fél éven belül elkezdték. Külön csoportban értékelték azo-

kat, akiknek ismert volt korábbi keringési betegsége és külön, akiknek még nem volt. Azt találták, hogy a $\geq 7,0\%$ -kal rendelkezők között az esélyhányados minden csoportban 1,0 fölötti, azaz fokozott kockázatot jelző volt egy éven belül kezdett intenzív kezelés esetén is, a kockázat azonban tovább nőtt, ha a célértékre törő kezelést csak egy év után kezdték el. Ha az elemzést $\geq 7,5\%$ HbA_{1c} vs. $< 7,0\%$ összevetésben végezték, az összefüggés nem minden vizsgált keringési esemény tekintetében volt ilyen egyértelmű, de a szívelégtelenséget, stroke-ot és bármely keringési eseményt vizsgálva az egy éven belül, illetve csak azt követően kezdett erélyes kezelés esélyhányadosa közötti különbség igazolható volt (1. táblázat). A retrospektív adatfeldolgozás arra utal, hogy csak a már viszonylag kis anyagcsere-károsodás esetén, korán megkezdett intenzív vércukorcsökkentő kezeléstől várható szövődmény megelőző/csökkentő hatás.

A korán, a kórismézéstől számított egy éven belül megkezdett intenzív vércukorcsökkentő kezelés szövődménymegelőző hatását igazolta a UKPD vizsgálat is. Jól ismert módon minden 1%-nyi HbA_{1c} -csökkenés 21%-kal mérsékelte a bármely diabeteses eredetű végpont, 14% a bármely erede-

1. táblázat. A kezelés intenzifikálásának késése (egy éven belül, illetve azt követően) és a keringési események bekövetkeztenek esélyhányadosa

Vizsgált jellemző			Korábbi kardiovaszkuláris betegség nélkül		Korábbi kardiovaszkuláris betegséggel	
			HR (95%-os CI)	p érték	HR (95%-os CI)	p érték
Szívinfarktus	$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,37 (1,09–1,72)	<0,01	1,21 (0,81–1,82)	<0,01
		IT egy éven túl	1,80 (1,45–2,22)	<0,01	1,34 (0,91–1,96)	<0,01
	$HbA_{1c} \geq 7,5\%$ (≥ 58 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,59 (1,27–1,99)	<0,01	1,12 (0,73–1,71)	<0,01
		IT egy éven túl	1,56 (1,24–1,97)	<0,01	1,42 (0,95–2,14)	<0,01
Szívelégtelenség	$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,14 (0,94–14,40)	<0,9	1,52 (1,09–2,12)	<0,015
		IT egy éven túl	1,63 (1,36–1,96)	<0,01	1,66 (1,21–2,27)	<0,01
	$HbA_{1c} \geq 7,5\%$ (≥ 58 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,32 (1,07–1,62)	<0,01	1,52 (1,08–2,13)	<0,01
		IT egy éven túl	1,61 (1,32–1,97)	<0,01	1,50 (1,06–2,12)	<0,01
Stroke	$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,28 (1,03–1,60)	0,025	1,80 (1,10–2,95)	0,019
		IT egy éven túl	1,50 (1,22–1,84)	<0,01	1,60 (0,98–2,60)	0,06
	$HbA_{1c} \geq 7,5\%$ (≥ 58 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,27 (1,01–1,59)	0,040	1,89 (1,16–3,06)	0,010
		IT egy éven túl	1,37 (1,09–1,71)	<0,01	1,34 (0,78–2,30)	0,28
Bármely keringési esemény	$HbA_{1c} \geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,22 (1,07–1,38)	<0,01	1,36 (1,06–1,74)	0,015
		IT egy éven túl	1,64 (1,45–1,85)	<0,01	1,57 (1,25–1,98)	<0,01
	$HbA_{1c} \geq 7,5\%$ (≥ 58 mmol/mol)	IT egy éven belül	1,32 (1,15–1,50)	<0,01	1,40 (1,09–1,81)	<0,01
		IT egy éven túl	1,50 (1,32–1,21)	<0,01	1,50 (1,17–1,94)	<0,01

IT: intenzív (célértékre törő) vércukorcsökkentő kezelés

tű halálozás, 14%-kal a fatális és nem fatális szívinfarktusz, 12%-kal a stroke relatív kockázatát.¹⁰ A vizsgálatban részt vevők további 10 éven keresztül történő – „post trial” – követése során valamennyi vizsgált végpont tekintetében szignifikáns mértékű relatív kockázatsökkenés volt igazolható.¹¹ A hosszabb diabetestartamú T2DM-es személyek körében folytatott ACCORD, ADVANCE és VADT vizsgálatban ugyanakkor nem volt igazolható a – vizsgálati feltételekből adódóan későn kezdett – erélyes vércukorcsökkentő kezelés ($HbA_{1c} < 7,0$, illetve $< 6,5\%$) szövődménymérséklő hatása, sőt e vizsgálatok egy részében a forszírozott glykaemiás kontroll mortalitásfokozódást eredményezett.¹²

A kérdéskör lezárásaként két további adat érdemel említést. Az egyik *Punthakee és mtsai-nak* az ACCORD vizsgálat alvizsgálataként 4119 T2DM-es személy bevonásával folytatott tanulmánya, amely szerint azoknál, akiknél intenzív vércukorcsökkentő kezeléssel egy évet meghaladó időszakban sikerült $< 6,5\%$ HbA_{1c} -értéket fenntartani, nagyobb az esély a célérték hosszú távú megtartására a kezelés intenzitásának csökkenése után is.¹³ A másik az EDICT vizsgálat megfigyelése, amely szerint a T2DM felismerésétől kezdve hármast (metformin-pioglitazon-exenatid) antidiabetikum-kombinációt kapók anyagcsere-állapotának rendeződése gyorsabb és 24 hónapon keresztül követett kumulatív túlélése kedvezőbb a hagyományos, – metformin, majd + sulfanylurea, majd + bázisinzulin felépítésű – szekvenciális vércukorcsökkentő kezelésben részesülőkénél.¹⁴

A korai kombinált antidiabetikus terápia az irányelvekben

Antidiabetikum-monoterápia helyett primeren kombinált vércukorcsökkentő kezelés lehetséges javallatát elsőként a Kanadai Diabetes Társaság (CDA) fogalmazta meg 2008-as klinikai kezelési irányelvében. Útmutatása szerint $< 9,0\%$ HbA_{1c} -értékig a szokásos lépések (életmódkezelés, majd metformin-monoterápia, eredménytelensége esetén kettős antidiabetikum-kombináció) követendők. Ha azonban a $HbA_{1c} \geq 9,0\%$, az életmódkezeléssel egyidejűleg kezdett metforminte-

rápia vagy, kifejezett hyperglykaemiás/katabolikus tünetek (típusos panaszok, acetonaemia, fogyás) esetén, primer kombináció is lehetséges alternatívát képez.¹⁵

Az említett irányelv további fontos részletekben is különbözik az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös, ugyancsak 2008-as keltezésű terápiás útmutatásától. Így pl., míg előbbi ténylegesen a szakmai társaság felkért szakértői testülete (90 szerző és 18 fős operatív bizottság) konszenzusán alapuló, utóbbi az ajánlást szerkesztők – tágabb szakmai grémiummal nem egyeztetett – véleményét tükrözi. Lényeges eltérés az is, hogy a CDA irányelve a kezelőorvosra bízta a vércukorcsökkentő gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció megválasztását (ábécé szerinti felsorolásban), míg az ADA-EASD ajánlás elsőként választandó szerként a metformint preferálja, a további kezelési lépcsőkben pedig a sulfanylurea csoport és a bázisinzulin-adás kap kiemelt hangsúlyt.¹⁶

Az ajánlás megújított változataiban – 2011-ben, majd 2016-ban – a HbA_{1c} -érték módosult ($<$, illetve $\geq 8,5\%$), az algoritmus rendezőelve azonban megtartott maradt.¹⁷ Az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelés koncepcióját az Amerikai Endokrinológiai Társaságok (AAACE/ACE) 2009-es kezelési irányelve is átvette. Eszerint 6,5–7,5% közötti HbA_{1c} -érték esetén életmódkezelés és antidiabetikus monoterápia (metformin, tiazolidindion csoportú szer, DPP-4-gátló vagy alfa-glukozidáz-gátló) alkalmazandó. Ha az érték 7,6–9,0% közötti, metformint tartalmazó kettős (primer) kombináció, $\geq 9,0\%$ és katabolikus tünetek fennállásakor vércukorcsökkentőt korábban nem kapó („drognaiv”) személyek esetében metformint tartalmazó kettős kombináció vagy metforminnal együtt adott inzulin, korábban is antidiabetikus kezelésben részesülőknél inzulin a választandó terápia.¹⁸ Az irányelv 2012-es megújítása nem hozott érdemi változást, a 2016-os módosítás azonban az ajánlást finomította: az egyes anyagcsere-kategóriákban ($<$, illetve $> 7,5\%$) alkalmazandó vércukorcsökkentőket preferált és megengedett jelzéssel látta el, s a preferált készítmények között is sorrendet állított fel.¹⁹ A $> 9,0\%$ HbA_{1c} -értékkel rendelkezők esetében annak függvényében, hogy állapotuk jár-e tünetekkel vagy sem, kettős, esetleg hármast antidi-

abtikum-kombináció, illetve inzulin alkalmazása mellett foglalt állást.

E kezelési koncepciót – több-kevesebb módosítással – más nemzeti szakmai társaságok is átvették. A Brazil Diabetes Társaság pl. 2009-es kezelési irányelveiben 7,0–8,0% közötti HbA_{1c} -érték esetén antidiabetikus monoterápia, 8,0–10,0% között sűrűbb ellenőrzéssel követett antidiabetikus monoterápia vagy kettős antidiabetikumadás, >10,0%-os érték esetén metforminnal vagy sulfanylureával együtt, illetve anélkül adagolt inzulin választását ajánlja. A CDA és az ACE/AACE állásfoglalással egyezően metformin intolerancia/ellenjavallat esetén nem határozza meg a vércukorszökkentő szer típusát, glinid vagy alfa-glukozidáz-gátló adásának lehetőségét azonban >7,0% HbA_{1c} -érték fölött nem szerepelteti.²⁰

A másik, általánosan követett útmutatás, az ADA és az EASD közös irányelve továbbra is az egyénre szabott kezelésválasztást középpontba állító szekvenciális kezelési lépéseket támogatja, de jelentősebb anyagcsere-károsodás esetén megengedi korai antidiabetikum-kombináció alkalmazását is.² Ugyanez a helyzet az ADA 2017-es állásfoglalásában is: $\geq 9,0\%$ HbA_{1c} esetén támogatja kettős gyógyszer-kombináció indítását.²¹

A Magyar Diabetes Társaság 2014-es ajánlásában már szerepelt a primer kombináció lehetősége,²² míg a 2016-ban megújított, 2017 januárjában hatályba lépő útmutatás egyértelműen a kanadai, illetve az AACE/ACE ajánlás – minimálisan módosított – anyagcsere-kategóriáit követi. Ha a HbA_{1c} -érték 7,0–8,0% közötti és az életmódkezelés önmagában nem biztosít kielégítő glykaemiás kontrollt, antidiabetikum-monoterápiát (elsősorban metformint, intolerancia/ellenjavallat esetén más, monoterápiásan is adható csoportú szert) javasol. Ha a HbA_{1c} >8,0–9,0% közötti, mérlegelendőnek tartja antidiabetikum-kombináció kezdését, míg >9,0% esetén klinikai tünetek és panaszok hiányában kettős/hármas gyógyszer-kombinációt, kifejezett panaszok, tünetek esetén inzulinkezelést tart indokoltnak.²³

Az anyagcsere gyors(abb) normalizálásának (és azt követően célértéken tartásának) vaszkuláris eseményeket befolyásoló hatását az előzőekben már áttekintettük. A korai antidiabetikum-kombináció indokolható vagy nem kellően alátámasztott voltának eldöntéséhez elengedhetetlen annak

megválaszolása, hogy hatékonyabb-e a kombinált antidiabetikumadás, mint az összetevők külön-külön alkalmazása.

Korai antidiabetikum-kombinációk glykaemiás hatékonysága klinikai vizsgálatokban

Nem meglepő, hogy minden új antidiabetikum-csoport és szinte mindegyik készítmény esetében – sokszor még a klinikai bevezetés előtt – megvizsgálták a kérdéses hatóanyag metforminnal kombinált adásának az összetevők külön-külön alkalmazásával összevetett hatékonyságát és biztonságosságát. Az alábbiakban csak néhány jellemző példa bemutatására szorítkozhatunk.

Antidiabetikumot korábban nem szedő T2DM-es betegek körében folytatott, 4 karú, 24 hetes, randomizált, kettős vak III. fázisú vizsgálatban saxagliptin és metformin glykaemiás hatékonyságát elemezték. Az egyik ágon 10 mg saxagliptint placebóval kombináltak (randomizálva: 335, értékelve: 235 fő), a másik ágon 500 mg azonnal oldódó (immediate release: IR) metformint és placebót adtak (n=328/243). A harmadik ágon 500 mg metformin IR 5 mg saxagliptinnel kombinált változata (n=320/262), a negyedik ágon 500 mg metformin IR és 10 mg saxagliptin szerepelt (n=323/261). A 2–5. héten az első ág kivételével (ahol a kombinációban nem szerepelt metformin) a metformint a tolerált maximális adagig titrálták $\leq 5,6$ mmol/l éhomi vércukorszint eléréséig. A glykaemiás hatékonyságot minden ágon bevonáskor <8,0, 8,0 – <9,0, 9 – <10,0, illetve $\geq 10,0\%$ HbA_{1c} szerinti alcsoportokban elemezték. A két aktív szert tartalmazó kombináció minden HbA_{1c} -tartományban hatékonyabb volt az összetevők külön-külön adásához képest, a nagyobb saxagliptindózis a 8,0–<9,0% csoportban valamivel nagyobb HbA_{1c} -csökkenést eredményezett (–1,9, illetve 2,0%), a $\geq 9,0\%$ csoportokban azonban nem volt közöttük különbség.²⁴

Ugyancsak III. fázisú, 24 hetes, randomizált vizsgálatot folytattak linagliptinnel is, korábban antidiabetikumot nem, vagy legfeljebb csak egy orális szert kapó betegek körében. A metformint (napi 2×500, illetve 1000 mg), a linagliptint (napi 1×2,5, illetve 5 mg) és kombinációjukat is két dózisban

adták (napi $2 \times 2,5$ mg + 500 mg, illetve 2,5 mg + 1000). A csoportok átlagos kiindulási HbA_{1c} -értéke közel azonos volt (8,5–8,7%). Egy nyílt megfigyeléssel folytatott hetedik ágon napi $2 \times 2,5$ mg linagliptint és 1000 mg metformint adagoltak átlagosan 11,8%-os HbA_{1c} -értékkel rendelkezőkön. A legnagyobb anyagcserejavulást ($-3,7\%$ HbA_{1c} , $-4,08$ mmol/l éhomi vércukorszint csökkenés) ez utóbbi ágba mutatták ki. A kettős vakon követett csoportokban a kettős kombináció mind a HbA_{1c} ($-1,3$, illetve $-1,7$ vs. $-0,6$ – $-1,2\%$), mind az éhomi vércukorszint csökkenése tekintetében ($-3,3$, illetve $-2,4$ vs. $-1,0$ – $-1,4$ mmol/l) eredményesebb volt a monoterápiás alkalmazásnál.²⁵

Hasonló elrendezésben, de az alkalmazott dózisok (5, illetve 10 mg) függvényében két külön, egyenként 24 hetes, kettős vak, placebokontrollos, randomizált vizsgálatban tanulmányozták metformin – ez esetben az elhúzódozó hatóanyag-kioldódású változat – és dapagliflozin kombináció eredményességét. Az előzőekkel egyezően mindkét kombináció glykaemiás hatékonysága (ΔHbA_{1c} $-2,05$, illetve $-1,98$ vs. $-1,19$, $-1,45\%$) felülmúlta az összetevők külön-külön adását.²⁶ Egyező tapasztalatról számoltak be canagliflozin és metformin együttadásakor is.²⁷

Csak a teljesség kedvéért említjük, hogy az európai forgalmazásból időközben visszavont rosiglitazon metforminnal történő korai kombinációja is eredményesebbnek bizonyult az összetevők önmagukban történő adásánál.²⁸

Speciális helyzetet teremt a DPP-4-gátló saxagliptin és az SGLT-2-gátló dapagliflozin fix összetételű változatának megjelenése. E készítmény metformin mellé adása ugyanis három vércukorcsökkentő egyidejű alkalmazását jelenti, ami tovább bővítheti a korai antidiabetikum-kombinációk eszköztárát.

Rosenstock és mtsai háromkarú, kettős vak, randomizált, 24 hetes tanulmányába legalább 8 heti stabil ≥ 1500 mg/nap metformindózis mellett $\geq 8,0$ – $\leq 12,0\%$ közötti HbA_{1c} -értékkel rendelkező T2DM-es személyek kerültek bevonásra. Az egyik karon ($n=179$) a metformin elhúzódozó hatóanyag-kioldódású változatának kiegészítéseként a fix összetételű szert (5 mg saxagliptin és 10 mg dapagliflozin) adták, a másik karon ($n=176$) 5 mg saxagliptint és placebót, a harmadik karon ($n=179$) 10 mg dapagliflozint és placebót indí-

tottak. A kombinált készítmény hozzáadása átlagosan 1,5, önmagában saxagliptin bevezetése 0,9, dapaglifloziné 1,2%-os átlagos HbA_{1c} -csökkenést eredményezett. A 24. hétre $<7,0\%$ HbA_{1c} -értéket elérők csoporton belüli aránya is hármas kombináció mellett volt a legkedvezőbb (41 vs. 18, illetve 22%).²⁹

Primer hármas kombináció egy másik eredményes formáját, metformin, pioglitazon és exenatid együttadását alkalmazták a már említett EDICT vizsgálatban is.¹⁴ Bár a primer hármas kombináció ez idő szerint nem része a rutin klinikai gyakorlatnak, metformin után, második lépésként fix kombinációs készítmény választása helyet kaphat a személyre szabott kezeléstervezésben.¹

Korai kombinációkban előnyösnek tartható vércukorcsökkentők

Bár elvben valamennyi, törzskönyve alapján kombinálható antidiabetikum egyidejű rendelése megengedett, azok alkalmazása célszerű, amelyek hatástani sajátosságaik alapján erősítik vagy kiegészítik egymás vércukorcsökkentő hatását és mérséklék a T2DM-et kísérő fokozott keringési kockázatot. Mivel a legtöbb nemzeti és nemzetközi ajánlásban továbbra is a metformin az elsőként ajánlott antidiabetikum,³⁰ az esetek túlnyomó többségében a korai kombinációkban is a metformin az egyik összetevő.

A kombináció másik tagjaként az inzulinszekretagóg természetű készítmények közül elsősorban DPP-4-gátló típusú szer jöhet szóba, mivel a GLP-1-receptor-agonisták ez idő szerint forgalmazott változatai injekciós készítmények (és a gyógyszeres vércukorcsökkentő kezelés injekciós szerrel történő kezdését vagy korai kiegészítését a betegek túlnyomó része elutasítja), a sulfanylureák pedig potenciális béta-sejt-kimerítő, súlygyarapodást elősegítő természetük folytán inkább kerülendők.^{24,25,26} Előnyös kombinálási lehetőséget jelentenek az inzulin-elválasztást nem befolyásoló, az inzulinhatást erősítő és ennek révén a béta-sejt-terhelést csökkentő SGLT-2-gátló készítmények is.^{6,26,27}

Összességében elmondható, hogy a korai antidiabetikum-kombinációnak helye van a T2DM kezelésében. Bevezetésének legoptimálisabb anyagcse-

re-tartománya különböző ajánlásokban még nem teljesen kiforrott, bizonyos azonban, hogy már a diabetes legkorábbi szakaszában a normoglykaemia lehető leggyorsabb elérésére célszerű törekedni. A hazai finanszírozási szabályok még nem illeszkednek a kezelési irányelvek e lényeges módosulásához, az új gyógyszer-támogatási tárgyalások azonban remélhetőleg e téren is előrelépést hoznak majd.

Köszönetnyilvánítás

A cikk megjelenését az AstraZeneca Kft. támogatta. A közlemény a szerző saját véleményét tükrözi. Az AstraZeneca a gyógyszereinek alkalmazását minden esetben az alkalmazási előírással összhangban javasolja.

A lezárás dátuma: 2017.07.06.
HU-0244

Irodalom

1. Ceriello A, Gallo M, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gentile S, et al.: Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014; 7: 129-136. doi:10.2147/PGPM.S50288
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140-149. doi:10.2337/dc15-0812
3. Xu W, Weng J: Current role of short-term intensive insulin strategies in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes* 2013; 5(3): 268-274. doi:10.1111/1753-0407.12054
4. Winkler G: Az inzulinkezelés korai megkezdése 2-es típusú cukorbetegségben: haszon és kockázat. *Orv Hetil* 2014; 155: 255-261.
5. Winkler G, Baranyi É: Priméren kombinált orális antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetesben. *Orv Hetil* 2002; 143: 2441-2447.
6. Ahmann A: Combination therapy in type 2 diabetes: adding empagliflozin to basal insulin. *Drugs in Context* 2015; 4: 212-288. doi:10.7573/dic.212288
7. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1(3): 168-188. doi:10.2337/diacare.1.3.168
8. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ: Clinical inertia in people with type 2 diabetes. A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3411-3417. doi:10.2337/dc13-0331
9. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K: Delay in intensification increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 14: 100. doi:10.1186/s12933-015-0260-x
10. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.; on behalf of the UK Prospective Study Group: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412. doi:10.1136/bmj.321.7258.405
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
12. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al.: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications from the ACCORD, ADVANCE and VADT 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; 31(1): 187-192. doi:10.2337/dc08-9026
13. Punthakee Z, Miller ME, Simmons DL, Riddle MC, Ismail-Beigi F, Brillon DJ, et al.: Durable change in glycaemic control following intensive management of type 2 diabetes in the ACCORD clinical trial. *Diabetologia* 2014; 57(10): 2030-2037. doi:10.1007/s00125-014-3318-5
14. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al.: Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(3): 268-275. doi:10.1111/dom.12417
15. Bhattacharyya OK, Estey RA, Alice YY: Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Canad Fam Phys* 2009; 55(1): 39-43.
16. Woo V: Important differences: Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines and the consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(5): 552-553. doi:10.1007/s00125-008-1236-0

17. Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, et al.: Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl. 1): S61-S68. doi:10.1016/j.jcjd.2013.01.021
18. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al.: Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(6): 540-559. doi:10.4158/EP.15.6.540
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016. Executive summary. *Endocr Pract* 2016; 22(1): 84-113. doi:10.4158/EP151126.CS
20. Lerano AC, Chacra AR, Pimazoni-Nettó A, Malerbi D, Gross JL, Oliveira JEP, et al.: Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 35. doi:10.1186/1758-5996-2-35
21. ADA: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S64-S74.
22. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, et al.: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014. *Diabetologia Hungarica* 2014; 22(Suppl. 1): 2-84.
23. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77. doi:10.24121/dh.2017.1
24. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R, CV181-039 investiga-tors: Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(6): 611-622. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01056.x
25. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle H-J: Initial combination of linagliptin and metformin improves glycemic control in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(6): 565-574. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01590.x
26. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF: Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Intern J Clin Pract* 2012; 66(5): 446-456. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x
27. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al.: Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin vs. each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 353-362. doi:10.2337/dc15-1736
28. Rosenstock J, Cobitz RJ, Chou BN, Garber A: Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6): 650-660. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00659.x
29. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Cook W, Hirschberg B, Iqbal N: Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition vs. single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 376-383. doi:10.2337/dc14-1142
30. Winkler G: Miért a metformin (még mindig) a 2-es típusú diabetes elsőként választandó vércukorszökkentő gyógyszere? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22(2): 120-124.

Közlésre érkezett: 2017. február 23.

Közlésre elfogadva: 2017. május 18.

A szerző levelezési címe:

Dr. Winkler Gábor

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia,
1125 Budapest, Diós árok 1-3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu