

Linagliptin – diabetes bezpečně pod kontrolou již od začátku

MUDr. Barbora Doležalová^{1,2}, MUDr. Milan Flekač, Ph.D.³

¹Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Katedra klinických oborů

²IDE CR s. r. o., Chrudim

³3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

V článku jsou diskutovány léčebné možnosti u dvou pacientů s diabetem 2. typu. V obou kazuistikách vedla léčba linagliptinem k dlouhodobému zajištění optimální kompenzace diabetu, a přitom umožnila pacientům aktivní životní styl bez rizika hypoglykemie či lékových interakcí.

Klíčová slova: linagliptin, diabetes mellitus 2. typu, terapeutická strategie.

Linagliptin – diabetes safely controlled from the very start

This article presents case reports of two patients with type 2 diabetes in whom the use of linagliptin led to long-term excellent glycemic control, and offered the patients to maintain an active lifestyle without the risk of hypoglycaemia or drug interactions.

Key words: linagliptin, type 2 diabetes mellitus, therapeutic strategy.

Úvod

Současná diabetologie je jedním z nejdynamičtějších oborů moderní medicíny. Nové poznatky o patofyziologii diabetu 2. typu vedly k vývoji nových terapeutických možností. Nabídka antidiabetických léků je širší než kdykoli v minulosti. Přestože řada pacientů s diabetem 2. typu stále nedosahuje uspokojivé kompenzace, jejich životní prognóza a mortalita se v posledním desetiletí zlepšila a přiblížila se lidem, kteří diabetem netrpí (1). Svou roli v tomto trendu hraje i léčba moderními perorálními antidiabetiky (2).

Gliptiny neboli inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 tvoří skupinu moderních perorálních antidiabetik, která již má své pevné místo v léčebném algoritmu diabetu 2. typu. Gliptiny mají prokázaný potenciál snižovat glykemii a HbA_{1c}, dají se výborně kombinovat s jinými antidiabetiky včetně exogenního inzulínu, nepůsobí hypoglykemie a jsou hmotnostně neutrální (3). Mnohaleté klinické zkušenosti i klinické studie potvrdily bezpečnost léčby diabetu pomocí gliptinů.

Ačkoli potenciál pro snížení HbA_{1c} je u všech pěti zástupců skupiny gliptinů podobný, nejsou všechny molekuly stejné ve svých farmakologických vlastnostech. Řadu výjimečných vlastností vykazuje molekula linagliptinu. Na rozdíl od ostatních gliptinů se více váže na bílkoviny plazmy, má nejdelší biologický poločas a zejména unikátní způsob vylučování enterohepatálním oběhem. Renálně se vylučuje pouze cca 5% linagliptinu, je tedy možné bezpečné použití tohoto léku i u nemocných s variabilní nebo omezenou funkcí ledvin. Molekula linagliptinu je minimálně metabolizována v játrech, léčba je tudíž bezpečná i u pacientů s onemocněním jater. Linagliptin není substrátem jaterního cytochromu P450, má proto zanedbatelný potenciál lékových interakcí. Linagliptin vyniká i vysokou selektivitou inhibice DPP-4 proti jiným enzymům z rodiny DPP, což je předpokladem pro minimalizaci nežádoucích účinků léčby (4).

Kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu je předmětem tří dosud neuzavřených prospektivních randomizovaných studií CAROLINA, CARMELINA a MARLINA. Z provede-

ných metaanalýz studií fáze III zatím vyplývá, že léčba linagliptinem nezvyšuje incidenci kardiovaskulárních příhod, a to ani v kombinaci s inzulínem (5). Naopak bylo zjištěno, že léčba linagliptinem má příznivý vliv na renální ukazatele, zejména na nově vzniklou mikroalbuminurii (6).

Díky svým vlastnostem se linagliptin stává klinicky široce použitelným lékem ve všech fázích diabetu 2. typu. Je účinný jak v kombinaci s metforminem, tak s ostatními perorálními antidiabetiky i jako doplněk různých inzulínových režimů včetně intenzifikované inzulínové terapie. Léčba linagliptinem nezvyšuje nutnost monitorace laboratorních parametrů nad rámec oficiálních standardů péče. Pro pacienta znamená účinnou, bezpečnou a jednoduchou volbu.

Kazuistika 1

V kazuistice je prezentována léčba diabetu u muže narozeného v roce 1944. Diabetes mu byl zjištěn v roce 2011, tedy v 67 letech, v rámci preventivního vyšetření. Léčba byla zpočátku vedena praktickým lékařem. První dva roky byla

monoterapie metforminem v dávce 500 mg 2x denně dostatečná.

Již před diagnózou diabetu se pacient začal léčit pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii a hyperurikemii. Je dispenzarizován gastroenterologem pro benigní polypy tlustého střeva a urologem pro benigní hyperplazii prostaty.

V dubnu 2013 došlo k symptomatické dekompenzaci diabetu s glykemií kolem 30 mmol/l. Pacient byl hospitalizován na spádovém interním oddělení a standardně léčen rehydratací a inzulinem. Po stabilizaci stavu byl převeden na intenzifikovaný inzulínový režim a po týdnu propuštěn do ambulantní péče.

Diabetologickou ambulancí poprvé navštívil druhý den po propuštění z nemocnice. Aplikoval si podle doporučení inzulín aspart 18-18-8 jednotek s. c. před jídly a inzulín detemir 8 jednotek s. c. na noc. Dále jeho farmakoterapie zahrnovala metformin v již upravené dávce 1 000 mg 1-0-1, alopurinol 100 mg denně, fixní kombinaci perindopril 5 mg/indapamid 1,25 mg denně, losaprazol 20 mg denně a fenofibrát 267 mg denně. Při propuštění z nemocnice pacient vážil 90 kg – v rámci dekompenzace diabetu shodil 13 kg (ještě v prosinci 2012 měl svou maximální životní hmotnost 103 kg s BMI 35,6 kg/m²).

Při prvním vyšetření jsme pacienta edukovali o podstatě onemocnění a možnostech léčby diabetu 2. typu. Z rozhovoru vyplynulo, že pacient by upřednostnil perorální léčbu, pokud by vedla k dobré kompenzaci diabetu. Pacient je ve starobním důchodu, ale žije velmi aktivní život, má řadu koníčků, kterým často podřizuje i svůj denní a stravovací režim. Je nadšeným rybářem a rád se účastní vícedenních rybářských akcí v různých destinacích v České republice i v zahraničí.

Kompenzace se při prvním vyšetření po propuštění z nemocnice jevila velmi dobrá, lačná glykemie byla 4,0 mmol/l, postprandiální glykemie odpoledne byla 6,4 mmol/l. HbA_{1c} podle zprávy z hospitalizace byl 85 mmol/mol. Pacienta jsme během první návštěvy naučili provádět selfmonitoring a doporučili monitoraci glykemických profilů obden. Inzulín jsem zatím ponechala, ale upravila jsem dávku na aspart 12-8-8 jednotek s. c. před jídly, detemir jsem ponechala 8 jednotek s. c. na noc.

Další návštěvy probíhaly po třech týdnech. Glykemie byly prakticky v normálním rozmezí, proto jsme nejprve snížili prandiální inzulín na 6-6-6 jednotek a po šesti týdnech jsme ho zcela vysadili.

Abychom však podpořili postprandiální sekreci endogenního inzulínu, přidali jsme do léčby linagliptin 5 mg v jedné denní dávce ráno. Linagliptin je díky podání v jedné denní dávce jednoduchý na užívání, nemá významné lékové interakce (kromě něj a inzulínu pacient užíval šest dalších účinných látek jako dlouhodobou terapii ostatních složek metabolického syndromu). Linagliptin nepředstavuje zvýšené riziko hypoglykemie a nevede k hmotnostnímu přírůstku, je proto ideálním lékem pro člověka s ne zcela pravidelným stravovacím režimem a variabilní fyzickou aktivitou.

Při kontrole v červenci 2013, šest týdnů po vysazení prandiálního inzulínu a nasazení linagliptinu, při medikaci metformin 1 000 1-0-1 a inzulín detemir 8 j. s. c. na noc, byl klinický stav pacienta velmi dobrý. Kardiopulmonálně byl kompenzován, TK 135/87, hmotnost 93 kg (přírůstek o 3 kg za 3 měsíce, BMI 32,2 kg/m²). Glykemie v selfmonitoringu dosahovala hodnot 3,5 až 6,0 mmol/l na lačno a do 9 mmol/l postprandiálně. Pacient neudával žádné symptomatické hypoglykemie. Laboratorní vyšetření prokázalo glykemie na lačno 5,3 mmol/l, HbA_{1c} 45 mmol/mol, kreatinin 98 μmol/l (glomerulární filtrace podle MDRD 1,17 ml/s), dále normální mineralogram, jaterní testy, krevní obraz i funkci štítné žlázy. Mikroalbuminurie byla negativní, oční pozadí bez známek diabetické retinopatie. Vyšetřili jsme hladinu C-peptidu na lačno, hodnota 4,45 μg/l (1 473 pmol/l) svědčila pro dostatečnou bazální sekreci vlastního inzulínu. Doporučila jsem proto ukončení léčby inzulinem za pečlivého monitorování glykemických profilů. Ostatní farmakoterapie zůstala beze změny.

Při kontrolách po třech a šesti měsících pacient udržoval výbornou kompenzaci diabetu s lačnou glykemií do 7 mmol/l a HbA_{1c} 45 mmol/mol. Léčbu toleroval výborně, udržoval si tělesnou hmotnost 93 kg.

Nyní dochází pacient na kontroly po 6 měsících. Kompenzace diabetu zůstává velmi dobrá s HbA_{1c} 46 až 50 mmol/mol, stabilní je i tělesná hmotnost v pásmu obezity I. stupně. Laboratorně je patrná dobrá kompenzace lipidogramu i hyperurikemie, je zachovalá renální funkce s glomerulární filtrací 1,0 až 1,2 ml/s podle CKD-EPI. Zatím nedošlo k rozvoji žádných mikrovaskulárních komplikací diabetu. Pacient léčbu velmi dobře toleruje, počet předepsaných balení léků odpovídá doporučenému dávkování. Spokojenost pacienta s léčbou pramení zejména z faktu, že se jedná o léčbu perorální, která nevede k výskytu hypoglykemií, a proto nevyžaduje in-

tenzivní selfmonitoring. Pacient se i nadále věnuje svým zájmovým aktivitám, díky nimž si udržuje vysokou kvalitu života, zůstává fyzicky zdatný a udržuje si stabilní tělesnou hmotnost i dobrou kompenzaci ostatních složek metabolického syndromu. Léčba linagliptinem je pro něj bezpečná i přes mírně kolísající renální funkci a občasné vybočení ze zavedených režimových a stravovacích stereotypů.

Kazuistika 2

Anamnéza nynějšího onemocnění pacienta začíná zahájením dispenzarizace v srpnu 2014. Byl referován praktickým lékařem z důvodu neuspokojivé kompenzace diabetu. V době předání do Diabetologického centra byl léčen dvojkombinací anti-diabetik, metforminem a derivátem sulfonylurey (DSU) glipizidem (které jsou stále, bohužel, druhým nejčastěji předepisovaným anti-diabetikem do kombinace s metforminem).

Pacient neměl dosud diagnostikované žádné chronické komplikace diabetu, byl bez závažných komorbidit. Diabetes byl diagnostikován v roce 2012, a jak tomu v klinické praxi bývá nejčastěji, neměl v době diagnózy manifestován žádný z klasických symptomů diabetu, a byl tedy odhalen náhodně, v rámci předoperačního vyšetření před artroskopií levého kolenního kloubu.

Z ostatních diagnóz, kromě osteoartrózy kolenního kloubu, měl arteriální hypertenzi a hypercholesterolemii. Chronicky užíval perindopril 5 mg tbl., nitrendipin 20 mg tbl., indapamid 2,5 mg tbl., atorvastatin 20 mg a anti-diabetika metformin (od roku 2012 v maximální tolerované dávce 2 g) a od roku 2013 glipizid v dávce 15 mg/den.

Z rizikových faktorů byl přítomen diabetes u matky i babičky. Nikdy nekouřil, nepije alkohol. Pacient má dobré sociální zázemí, je zaměstnan v administrativě, tedy sedavým zaměstnáním, což občas kompenzuje prací na zahradě rodinného domu.

Pacient je tedy sledován v Diabetologickém centru od r. 2014, s anamnézou krátkého trvání diabetu. Při vstupním vyšetření měl hmotnost 102 kg, výšku 180 cm, což odpovídá BMI cca 31,5 kg/m², krevní tlak 140/95 mm Hg, tepovou frekvenci pravidelnou 85/minutu. Laboratorně byla glykemie nalačno z žilní plazmy 7,9 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 60 mmol/mol, kalkulovaná clearance kreatininu podle MDRD (eGFR-MDRD) byla 1,5 ml/s, celkový cholesterol 4,0 mmol/l, LDL-cholesterol 2,4 mmol/l, HDL-cholesterol 1,2 mmol/l, triacylglyceroly 2,1 mmol/l, albumin/kreatininový

poměr z ranního vzorku moči (UACR) odpovídal normoalbuminurii 2,5 mg/mmol.

Dle hodnoty glykovaného hemoglobinu (60 mmol/mol) pacient jistě potřeboval revizi antidiabetické léčby. Při rozhodnutí o konkrétní individualizaci léčby jsem stanovil cílovou hodnotu glykovaného hemoglobinu někde kolem 50 mmol/mol, spíše méně (až k 45 mmol/mol). S ohledem na obezitu pacienta bych preferoval léčbu, která bude minimálně hmotnostně neutrální. Pokud se vrátíme k výše uvedené antidiabetické terapii pacienta v kontextu aktuálně platných doporučení, která reflektují jednak nové skupiny antidiabetik, data z klinických studií, ale zejména doporučí preferovat bezpečnost při léčbě pacientů a individualizovaný přístup k léčbě, pak si musíme položit otázku, zda je stávající léčba vhodná. Pod pojmem bezpečnost léčby mám na mysli zejména míru rizika vzniku hypoglykemie a příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti z pohledu krátkodobého rizika. Z dlouhodobého hlediska nás dnes zajímá především tak často citovaná kardiovaskulární bezpečnost a také dlouhodobá snášenlivost léčby s ohledem na možnou budoucí progresi onemocnění a možný výskyt dalších komorbidit.

Na základě již zmíněného byl zvolen do dvojkombinace s metforminem inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) linagliptin. Ze všech dostupných gliptinů jsem zvolil právě linagliptin kvůli výhodnějšímu bezpečnostnímu profilu při srovnatelné účinnosti. S ohledem na jednoduchost podávání, která pozitivně ovlivňuje adherenci k farmakoterapii, byl nasazen kombinovaný preparát linagliptin/metformin (Jentadueto). Alternativou zůstávají jistě agonisté receptoru pro GLP-1, které ovšem vyžadují subkutánní aplikaci, což pro některé pacienty může být významná bariéra, jak tomu bylo i v případě tohoto pacienta. Obdobně by mohl být použit SGLT2 inhibitor, u kterého by ovšem mohl být problém při stávající diuretické terapii, jak je uvedeno výše.

U pacienta došlo po 6měsíční léčbě kombinací metforminu a linagliptinu zejména k vymizení večerních hypoglykemií (které byly dokumento-

vány selfmonitoringem při kombinaci metforminu s DSU), spojených s přejídáním a dokumentovaným vzestupem tělesné hmotnosti během léčby DSU (cca 6 kg během roku). Současně se tedy podařilo mírně snížit tělesnou hmotnost (za 6 měsíců redukoval o 3,5 kg, měl 98,5 kg), což významným způsobem přispělo ke zvýšení adherence nejenom k farmakoterapii, ale i k dalšímu dodržování režimových opatření jako zcela nepostradatelné součásti úspěšné léčby. Konečně, vše uvedené se projevilo i na redukcii HbA_{1c}, která byla 49 mmol/l (tedy pokles o 11 mmol/mol).

Závěr

Obě kazuistiky prezentují léčbu pacientů s nedlouhou anamnézou diabetu 2. typu bez mikrovaskulárních či makrovaskulárních komplikací. U obou pacientů bylo nutné intenzifikovat terapii s přihlédnutím k individuálním požadavkům a preferencím pacienta. V souladu s aktuálními poznatky medicíny a doporučeními pro léčbu diabetu 2. typu byla zvolena účinná a bezpečná léčba linagliptinem, tedy zástupcem třídy DPP-4 inhibitorů. Z pohledu účinnosti hodnocené hladinou HbA_{1c} nejsou klinicky relevantní rozdíly mezi jednotlivými gliptiny. Linagliptin byl vybrán z důvodu svých unikátních vlastností, kterými se odlišuje od ostatních gliptinů a které jsou výhodné jak pro lékaře, tak pro pacienta.

Velkou výhodou linagliptinu je jeho univerzálnost a jednoduchost při použití v reálné praxi. Především se jedná o jediného zástupce gliptinů, u kterého není nutné vysazovat či redukovat dávku i při eventuální alteraci renálních parametrů. Ledviny jsou u většiny DPP-4 inhibitorů hlavní cestou vylučování. Jedná se o aktivní děj, jehož narušení při snížené funkci ledvin vede k nutnosti redukce dávek či vysazení léku. Ale linagliptin je ledvinami vylučován jen v 5%. Vylučování gliptinů probíhá jak pasivně, tak aktivní tubulární sekrecí. Je také známo, že diabetes zvyšuje riziko alterace renální funkce při jiném provokujícím momentu, jakým může být např. podání kontrastní látky při dosud normální eGFR (diabetici častěji než lidé

bez diabetu podstupují angiografii koronárních tepen či tepen dolních končetin). Dalším důležitým, bohužel však často opomíjeným faktorem, je přechodné zhoršení funkce ledvin v důsledku užívání nesteroidních protizánětlivých léků. Je také známo, že spontánní variabilita glomerulární filtrace (kolísání bez zjevné příčiny) je poměrně velká a je větší u diabetiků, má vztah k mortalitě a jistě ovlivňuje farmakokinetiku léků. Proto je právě u diabetiků žádoucí používat léky, jejichž dávku není nutné redukovat při snížení funkce ledvin. Dostupné výsledky meta-analýzy 13 klinických studií (kam bylo zařazeno celkem asi 5 500 pacientů a z toho cca 50% bylo bez alterace renální funkce) navíc ukazují možný příznivý vliv linagliptinu na albuminurii (6).

Další výhodou je minimální metabolizace linagliptinu. Některé gliptiny se metabolizují cestou cytochromu P-450, a proto je třeba u pacientů sledovat i potenciální lékové interakce při souběžné léčbě přidružených onemocnění. Díky minimální metabolizaci linagliptinu v játrech, kde nepůsobí jako induktor ani jako inhibitor systému cytochromu P-450, má linagliptin minimální potenciál k lékovým interakcím, a není tedy nutné upravovat dávku či měnit konkomitantní medikaci. A konečně, linagliptin je z celé skupiny gliptinů nejselektivnější kenzymu DPP-4 (7). K inhibici dalších enzymů z rodiny dipeptidyl-peptidáz, jejichž inhibice nemusí být žádoucí, by bylo potřeba dávky řádově 10 000× vyšší než je doporučená dávka terapeutická. To znamená, že při podání 5 mg denně linagliptin prakticky inhibuje pouze dipeptidyl-peptidázu 4.

Z výše uvedeného vyplývá, že linagliptin nabízí pacientům s diabetem 2. typu nejen účinnou kontrolu glykemie, pohodlnou perorální lékovou formu a dávkování jednou denně, ale zejména bezpečnost, kterou se odlišuje od ostatních léků z třídy gliptinů. Farmakologické vlastnosti linagliptinu jsou předvídatelné i při zhoršení funkce ledvin (akutním i chronickým), při zhoršení funkce jater i při změně souběžné medikace. Bezpečnou léčbu, která nevyžaduje aktivní změnu dávkování ani náročnou laboratorní monitoraci, pak ocení pacient i jeho lékaři.

LITERATURA

1. Brož J, et al. Mortalita pacientů s diabetem mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. Vnitř Lék 2015; 61(11, Suppl 3): 3514–3520.

2. Doležal T, Kruntorádová K. Klinické a ekonomické přínosy nových antidiabetik v České republice. Vnitř Lék 2015; 61(11, Suppl 3): 3550–3553.

3. Prázný M. Účinnost a bezpečnost linagliptinu – význam pro klinickou praxi. Interní Med. 2014; 16(2): 62–66.

4. Slíva J. Základní farmakologie inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4. Farmakoterapie 2015; 11(1): 139–142.

5. Zinman B, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of Linagliptin as an Add-On to Insulin in Type 2 Diabetes: A Pooled Comprehensive Post Hoc Analysis. Can J Diabetes. 2016; 40(1): 50–57.

6. von Eynatten M, et al. Renal Safety and Outcomes With Linagliptin: Meta-Analysis of Individual Data for 5466 Patients With Type 2 Diabetes. Poster 913, 49th Annual Meeting of the EASD, Barcelona, Spain, 23–27 September, 2013.

7. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 7–18.