

Fixní kombinace linagliptinu a metforminu – kazuistika z klinické praxe

MUDr. Jarmila Jirkovská

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, Diabetologické centrum

Kazuistika popisuje moderní antidiabetickou terapii ve formě fixní kombinace inhibitoru dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4 inhibitoru) linagliptinu a metforminu u muže s diabetem 2. typu v produktivním věku. Léčba vedla k výraznému poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu, bez výskytu hypoglykemií. Fixní kombinace linagliptinu a metforminu byla zvolena s předpokladem lepší compliance pacienta při tomto typu léčby a pro přidaný benefit molekuly linagliptinu.

Klíčová slova: linagliptin, diabetes mellitus 2. typu, fixní kombinace.

Single pill combination of linagliptin and metformin – case report

The case report presents the treatment of patient in working age with type 2 diabetes mellitus with modern antidiabetic therapy of single pill combination of linagliptin and metformin. This therapy resulted in massive decrease of glycated hemoglobin without hypoglycemic events. Single pill combination of linagliptin and metformin was chosen because of better compliance of patients on single pill combination and added benefit of linagliptin molecule in this single pill combination.

Key words: linagliptin, type 2 diabetes mellitus, single pill combination.

Interní Med. 2015; 17(5): 247–251

Úvod

Moderní terapie diabetu je dnes chápána především jako individualizovaný přístup, který je „šitý na míru“ konkrétnímu pacientovi. V tomto duchu byla vytvořena i aktuálně platná doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) pro léčbu diabetu 2. typu (1), která vycházejí z mezinárodních doporučení ADA/EASD (2). Metformin je spolu s úpravou životního stylu základem léčby. Pokud je třeba léčbu intenzifikovat, diabetolog volí z více rozdílných typů antidiabetik perorálních i podávaných injekčně. Léky tradiční (např. deriváty sulfonylurey nebo glitazony) i moderní (DPP-4 inhibitory, inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 – SGLT-2 inhibitory nebo agonisté glukagon-like peptidu 1 – GLP-1 agonisté) jsou postaveny již v druhé řadě po metforminu na roveň a právě zde přichází na řadu individualizace terapie. I když si lékař zvolí konkrétní lékovou skupinu, nemá zdaleka vyhráno a čeká ho ještě výběr konkrétního zástupce. Přestože by se mohlo na první pohled zdát, že mezi jednotlivými zástupci nejsou klinicky relevantní rozdíly (a do jisté míry to pravda je), existují některé specifické vlastnosti jednotlivých molekul, které se mohou uplatnit právě při již zmíněné individualizaci terapie dle potřeb a možností pacienta. Kardiovaskulární bezpečnost dnes patří k již základním požadavkům, které by mělo každé moderní antidiabetikum splnit (3).

Kazuistika z klinické praxe

V kazuistice popisujeme případ 57letého muže, sledovaného pro diabetes mellitus 2.

typu (DM 2. typu) od roku 2008 na Slovensku. Na jaře 2014 se pacient z pracovních důvodů přestěhoval do České republiky, kde získal místo pomocného mistra na stavbě. V naší diabetologické ambulanci byl poprvé vyšetřen v květnu 2014, kdy užíval metformin v dávce 850 mg dvakrát denně a glimepirid v dávce 4 mg jedenkrát denně. Stran chronických komplikací diabetu byla dokumentována oboustranná incipientní neproliferativní retinopatie. V rodinné anamnéze se vyskytl DM 2. typu u matky. Pacient sám jiná onemocnění než diabetes neudával, bez alergií, abúzus stran kouření i příjmu alkoholu byl negativní. Při první kontrole se pacient cítil subjektivně normálně, neudával žádné zdravotní obtíže, selfmonitoring neprováděl, pocity

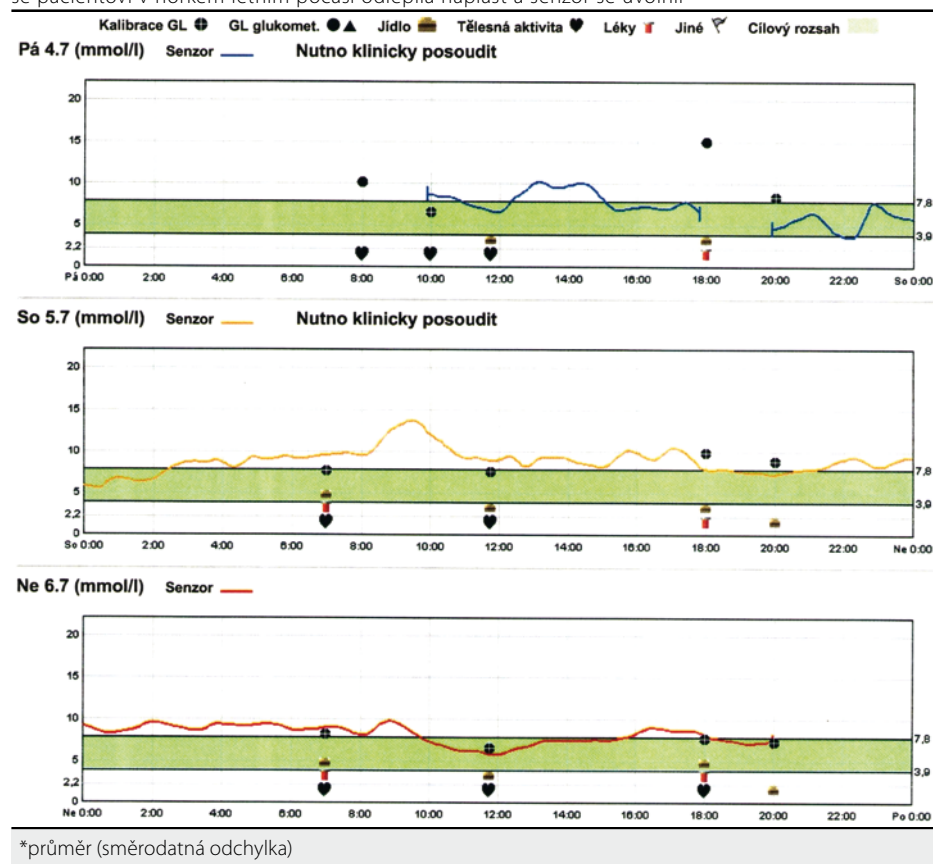
hypoglykemií neměl. Vstupní krevní tlak (TK) byl 130/85 mm Hg, hmotnost 104 kg, výška 174 cm a BMI 34,4. Fyzikálně jsme kromě abdominální obezity s volnou pupeční kýlou neshledali další patologie, nález na dolních končetinách byl v normě, včetně vyšetření periferní neuropatie. Laboratorně se však ukázala dlouhodobě neuspokojivá kompenzace diabetu s glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) 86 mmol/mol, glykemií nalačno 14,3 mmol/l a postprandiálně 16,5 mmol/l. Renální parametry byly v normě, včetně mikroalbuminurie a glomerulární filtrace (eGFR), ani další biochemické parametry nevykazovaly výrazné odchylky (tabulka 1).

Z rozhovoru s pacientem vyplynuly jako pravděpodobné příčiny dlouhodobé

Tabulka 1. Laboratorní parametry při vstupní kontrole

Glykemie nalačno / postprandiální (mmol/l)	14,29 / 16,48
HbA _{1c} (mmol/mol)	86
Krevní obraz	v normě
Cholesterol celkový (mmol/l)	4,87
HDL cholesterol (mmol/l)	1,11
LDL cholesterol (mmol/l)	2,98
Triacylglyceroly (mmol/l)	1,72
Kyselina močová (umol/l)	158,1
Minerály (mmol/l)	Na 142,7 / K 4,24 / Cl 102,0
Jaterní enzymy (ukat/l)	ALT 0,42 / AST 0,27 / ALP 0,96 / GGT 0,52
Urea (mmol/l) / kreatinin (umol/l)	5,3 / 71,2
U-albumin/kreatinin (mg/mmol)	0,19
eGFR dle MDRD (ml/s)	1,66
Moč chemicky a sediment	glukóza 4+, specifická hmotnost 1.036 kg/dm ³ , ostatní v normě

Obrázek 1. Záznam z kontinuální monitorace hladiny glukózy senzorem firmy Medtronic. Průměrná hladina glukózy monitorovaná senzorem byla 8,2 (1,5) mmol/l*. Režim na stavbě odpovídal i o víkendových dnech běžnému pracovnímu dni. Měření bylo neplánovaně ukončeno po 3 dnech, kdy se pacientovi v horkém letním počasí odlepila náplast a senzor se uvolnil



dekompenzace jak trvalé nedostatky v dodržování režimových opatření, tak občasné vynechávání chronické antidiabetické medikace. Pacient žil a stravoval se sám, s preferencí tradičních jídel české kuchyně. Obsah sacharidů ani kalorickou hodnotu potravin nezohledňoval, prakticky žádná dietní doporučení nedodržel. Jako pomocný mistr na stavbě měl na starosti dohled nad řemeslníky, což byla funkce bez zvýšených nároků na pohybovou aktivitu. V rámci komplexního přístupu k diabetu považujeme edukaci za esenciální součást léčby, proto jsme pacientovi již při první kontrole vysvětlili a zdůraznili význam nefarmakologických opatření. Spolu s tím jsme se dohodli i na domácím selfmonitoringu glykemií, s možností telefonické konzultace výsledků. Při hodnotě HbA_{1c} 86 mmol/mol jsme považovali za vhodné intenzifikovat zároveň i farmakologickou léčbu. Zde jsme si jako cíl zvolili, samozřejmě kromě celkového zlepšení kompenzace diabetu, zejména minimalizaci rizika potenciálních hypoglykemií. Důvodem bylo zaměstnání pacienta, na stavbě by jistě případná hypoglykemie byla značně riziková. Zároveň toto zaměstnání bylo pro pacienta prioritou, přestěhoval se za prací do Čech. Subkutánní formy léčiv pacient odmítl. Ze spektra perorálních

antidiabetik, v dané době dostupných, jsme zvolili jako bezpečnou skupinu DPP-4 inhibitorů. Zahájili jsme léčbu linagliptinem, pro zvýšení adherence pacienta ve formě fixní kombinace s navýšenou dávkou metforminu (2,5 mg linagliptinu/1 000 mg metforminu v dávkování 2x denně) (4). Glimepirid jsme jako potenciálně hypoglykemizující lék z medikace vysadili.

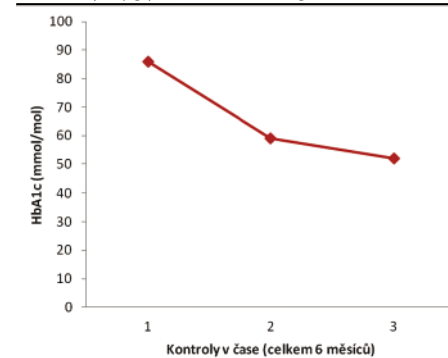
Za přibližně 1,5 měsíce poté jsme obdrželi dopis z Kliniky pracovního lékařství v místě pacientova zaměstnání, s žádostí o vyjádření a posouzení diabetologa k výkonu pacientovy pracovní činnosti. Přestože u nás pacient opakovaně uvedl, že na stavbě vykonává řídicí funkci a fyzicky nepracuje, tak požadavek zaměstnavatele zahrnoval následující položky: tesař, kategorie práce 3, faktor vibrace, lešenářské práce, vazač břemen, řidič služebního vozidla, práce ve výškách, obsluha dřevoobráběcích strojů a ruční motorové pily, obsluha stavební mechanizace a manipulace s tlakovými lahvemi.

Jak je uvedeno v Doporučeném postupu péče o diabetes mellitus 2. typu (1), DM 2. typu není sám o sobě limitujícím faktorem pro pracovní způsobilost a volbu pracovního zařazení je nutno posuzovat individuálně podle přítomnosti komplikací a/nebo přidružených

chorob. Stan incipientní neproliferativní retinopatie byl oftalmologem doporučen konzervativní postup s kontrolou po 12 měsících. Ke zhodnocení vývoje kompenzace diabetu jsme pozvali pacienta ke kontrole, která proběhla po 2,5 měsících od vstupní úpravy léčby. Zdravotně byl bez obtíží, s hodnotou TK 130/80 mm Hg a stacionární hmotností 104 kg. Hypoglykemie negoval. Doma náhodně měřené glykemie se pohybovaly v rozmezí 7–8,5 mmol/l. Laboratorně jsme změřili hodnoty HbA_{1c} 59 mmol/mol, glykemie nalačno 7,5 mmol/l a postprandiálně 9,2 mmol/l. Kromě odběrů jsme naplánovali i monitoraci zaslepeným senzorem, s cílem ožrejmít si kontinuální průběh glykemií zejména v pracovní době. Na záznamu ze senzoru jsme dokumentovali nepřítomnost hypoglykemií při práci (obrázek 1). S oporou těchto výsledků jsme pacientovi vystavili kladné vyjádření k výkonu požadované pracovní činnosti. Doporučili jsme nosit s sebou glukometr vždy i do práce, pravidelný stravovací režim a dispenzarizaci na diabetologii.

Při kontrole v odstupu půl roku od nasazení linagliptinu do medikace se pacient cítil po zdravotní stránce velmi dobře. Při důslednější compliance k režimovým opatřením v kombinaci s moderní bezpečnou farmakoterapií došlo k dalšímu zlepšení dlouhodobé kompenzace

Graf 1. Vývoj glykovaného hemoglobinu za 6 měsíců



diabetu na hodnotu HbA_{1c} 52 mmol/mol, pokles HbA_{1c} tedy činil celkem 34 mmol/mol za 6 měsíců (graf 1), bez manifestace hypoglykemií.

Závěr

Kazuistika prezentuje terapeutický postup u produktivního diabetika 2. typu s poměrně krátkým trváním onemocnění, kde byla v rámci bezpečné intenzifikace zvolena moderní léčba pomocí DPP-4 inhibitoru linagliptinu ve fixní kombinaci s metforminem. Využití fixní kombinace podporuje u řady pacientů lepší compliance. Linagliptin byl u tohoto aktivně pracujícího pacienta vybrán jak z důvodu dobré

snášenlivosti, tak pro nízké riziko hypoglykemií. Přidaný benefit linagliptinu je v příznivém renálním profilu. Data z metaanalýzy klinických studií naznačují jeho možný protektivní efekt na renální příhody, a to i u diabetiků s normální funkcí ledvin (5). Zároveň mohou díky minimálnímu renálnímu vylučování linagliptin užívat bez omezení i pacienti se sníženou filtrační schopností ledvin, a to bez potřeby redukce dávky (6). Aktuálně probíhají dvě velké prospektivní kardiovaskulární bezpečnostní studie a v metaanalýze již dokončených studií nebyla léčba linagliptinem spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika (7).

Otázkou k diskuzi může být časový odstup kontroly očního pozadí po roce doporučený oftalmologem. Při rychlém zlepšení glykemií, zejména u těžce dekompenzovaných diabetiků, existuje riziko rozvoje syndromu časného (přechodného) normoglykemického zhoršení. Dle doporučeného postupu ČDS pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie (8) by mělo být dosaženo optimální kompenzace pozvolna v průběhu několika měsíců. Při předpokládaném rychlém poklesu glykemie je doporučena oftalmologická kontrola u středně pokročilé neproliferativní diabetické retinopatie (NPDR) každé 2–3 měsíce. U pokročilé formy

NPDR a rozvíjející se proliferativní retinopatie je doporučena panretinální fotokoagulace. V případě diabetického makulárního edému se provádí fluorescenční angiografie, event. následně laserová fotokoagulace. Riziko rozvoje syndromu časného normoglykemického zhoršení však nesmí být příčinou oddalování intenzifikace terapie.

Příznivý bezpečnostní profil linagliptinu společně s dalšími uvedenými důvody jej předurčil jako lék volby při intenzifikaci léčby u zmiňovaného vstupně neuspokojivě kompenzovaného pacienta s DM 2. typu, kdy bylo dosaženo dobré kompenzace diabetu postupně v průběhu 6 měsíců.

Literatura

1. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Dostupný online na: http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf. Citováno 4. 11. 2015.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 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.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in

Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].

4. Ross S, Caballero E, Del Prato S, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle H-J, von Eynatten M. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes with marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 136–144.

5. von Eynatten M, Hehnke U, Cooper ME, Perkovic V, Rosenstock J, Wanner C, Woerle H-J. Renal safety and outcomes with linagliptin: meta-analysis of individual data for 5466 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2013; 56(Suppl1): S364.

6. SPC Trajenta. Dostupné na www.sukl.cz. Citováno 4. 11. 2015.

7. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 13: 3.

8. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. Dostupné online na: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_oci.pdf. Citováno 4. 11. 2015.

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2015

MUDr. Jarmila Jirkovská

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha,
Diabetologické centrum
U Vojenské nemocnice 1/1 200, 169 02 Praha 6
jarmila.jirkovska@email.cz
