

Victoza (liraglutid)

MUDr. Jitka Jurková

Diabetologická ambulance, Městská nemocnice Ostrava

Článek pojednává o přípravku Victoza (liraglutid), což je analog glukagon-like peptidu-1 (GLP-1). Užívá se k léčbě pacientů s diabetem mellitus 2. typu při nedostatečné kompenzaci metforminem a/nebo deriváty sulfonylurey či metforminem a thiazolidindionem. Liraglutid stimuluje sekreci inzulínu a snižuje nepřiměřeně vysokou sekreci glukagonu. Liraglutid též snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku díky omezení pocitu hladu a redukci příjmu energie. Léčba Victozou vede ke zlepšení hladiny glykovaného hemoglobinu, hladiny glykémie nalačno i postprandiálně. V klinických studiích bylo patrné zlepšení funkce beta buněk pankreatu, trvalé snížení hmotnosti a pokles krevního tlaku. Victoza se aplikuje výhradně subkutánně. Podávání je možné kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Nejčasnějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy, které po několika týdnech léčby ustupují. Liraglutid je kontraindikován v terapii diabetes mellitus 1. typu a léčbě diabetické ketoacidózy. V těhotenství ani kojení by se Victoza neměla podávat. Léčivo se dodává v předplněném peru, uchovává se v chladničce. Lék je hrazen zdravotní pojišťovnou v základní a zvýšené úhradě.

Klíčová slova: inkretinový efekt, inkretinomimetikum, analog lidského glukagonu, diabetes mellitus 2. typu.

Victoza (liraglutid)

The article informs about Victoza (liraglutid) which is a glucagon-like-peptid-1 analogue (GLP1). It is used to treat patients with diabetes mellitus type 2 with insufficient compensation of diabetes during metformin and/or derivatives of sulfonyleurey or metformin and thiazolidindion therapy. Liraglutid stimulates the insulin secretion depending upon the concentration of glucose in blood and reduces an incorrectly high secretion of glucagon. Liraglutid also reduces body weight and the amount of body fat thanks to the suppression of the feeling of hunger and reduction of energy intake. The treatment with Victoza leads to a significant improvement in the level of glycated hemoglobin, the level of glycaemia on an empty stomach and also in a postprandial way. In clinical studies, the improvement in the function of beta cells of the pancreas, permanent reduction of body weight, and lower blood pressure were noticeable. Victoza is applied only in a subcutaneous way. It can be administered at any time of the day, independent of meals. The most frequent side-effects are gastrointestinal disorders. The side effects disappear after several weeks of treatment. There is a contraindication of Liraglutid in the diabetes mellitus type 1 therapy and the treatment of diabetic ketoacidosis. Victoza should not be administered during pregnancy and when breast-feeding. The medication is distributed in pre-filled pens. The medication is reimbursed by the health insurance company both on the basic or higher level.

Key words: incretin effect, incretin mimetic, glucagon-like-peptid 1 analogue, diabetes mellitus type 2.

Interní Med. 2011; 13(2): 93–96

V posledních letech, snad více než dříve, dochází k novým objevům, které prohlubují poznání patofyziologických pochodů při onemocnění diabetes mellitus (DM) 2. typu. Farmaceutické firmy přichází s novými léky, které na tato nová poznání reagují. Je nepochybné, že na udržení glukózové homeostázy se dominantně podílí inzulín. Při onemocnění DM 2. typu se uplatňuje jak kvalitativní, tak kvantitativní porucha inzulínové sekrece. Již v začátku onemocnění trpí pacient inzulínovou rezistencí se současným poklesem produkce endogenního inzulínu, což je kompenzováno hyperinzulinemií. Obě patologické složky se s dobou trvání nemoci prohlubují a léčba perorálními antibiotiky se stává nedostatečnou a je nutno přejít k aplikaci inzulínu.

V poslední době bylo využito poznání tzv. inkretinového efektu, který se dá stručně popsat tak, že po perorálním podání glukózy je stimulace sekrece inzulínu větší než po intra-

venózní aplikaci stejného množství glukózy. Takovéto chování je u DM 2. typu oslabeno, a proto je snížení inkretinového efektu považováno za významnou složku patogeneze této nemoci.

Inkretiny jsou jako střevní hormony vyplačovány po perorálním příjmu potravy a stimulací sekrece inzulínu snižují postprandiální hyperglykémii. Z inkretinů se zejména uplatňuje glukagon-like peptid-1 (GLP-1). Kromě toho inkretiny snižují apoptózu beta-buněk slinivky břišní a zvyšují jejich proliferaci. Receptory pro GLP-1 byly popsány i mimo pankreas, v játrech, svalech, žaludku, ale i v srdci. Podávání GLP-1 je problematické pro jeho krátký poločas, ale stejného efektu lze dosáhnout agonisty GLP-1 receptorů s dlouhodobým působením. Po exenatidu – tzv. inkretinomimetiku – přichází na trh liraglutid. Je to analog lidského glukagon-like peptidu (GLP-1) vyrobený rekombinantní DNA technologií. Držitelem rozhodnutí o re-

gistraci liraglutidu je Novo Nordisk A/S s datem první registrace 30. 6. 2009 pod názvem Victoza, ATC kód: A10BX07.

Klinické studie

Byl proveden nejrozsáhlejší klinický program u DM 2. typu – projekt LEAD 1–6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Zúčastnilo se jej asi 6 500 diabetiků 2. typu, z toho asi 4 500 bylo léčeno liraglutidem. Část výsledků je prezentována v textu níže.

Léková forma a dávkování

Jde o čirý, bezbarvý izotonický roztok připravený v množství 3 ml v předplněném injekčním peru. 1 ml roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu, dávka předplněného pera obsahuje 18 mg léku. Počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu jednou denně. Minimálně po 1 týdnu lze dávku zvýšit na 1,2 mg/den a pro další zlepšení kontroly glykémie lze opět minimálně po 1 týdnu zvýšit dávku

až na 1,8 mg/den. Nedoporučuje se vyšší denní dávka než 1,8 mg liraglutidu. Selfmonitoring glukózy v krvi není pro nastavení dávky Victozy nutný, resp. je vhodný při současném užívání derivátů sulfonylurey.

Farmaceutické údaje a uchovávání

Liraglutid nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. Mohlo by dojít k degradaci léku. Doba použitelnosti je 30 měsíců, po prvním použití 1 měsíc.

Uchovávání je doporučeno v chladničce (2–8 °C). Po prvním použití lze uchovávat při teplotě do 30 °C nebo v chladničce a ponechávat uzávěr na peru (chránit přípravek před světlem).

Způsob podání

Victoza se aplikuje subkutánně do stěny břicha, stehna nebo horní části paže jedenkrát denně, a to kdykoli v průběhu dne a nezávisle na jídle. Je však vhodné dodržovat aplikaci přibližně ve stejnou denní dobu. K aplikaci předplněným perem lze použít jehly o délce do 8 mm a síle 32 G. Pero je navrženo k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist.

Klinická účinnost

Léčba Victozou vede ke klinicky i statisticky významnému zlepšení hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a snížení hladiny glukózy v krvi nalačno i postprandiálně. Klinické studie prokázaly zlepšenou funkci beta buněk pankreatu. Podávání Victozy bylo v průběhu studií spojeno s trvalým snížením hmotnosti v rozsahu 1,0 až 2,8 kg a se snížením krevního tlaku v průměru o 2,3 až 6,7 mm Hg.

Farmakodynamické účinky a farmakodynamické vlastnosti

Účinek liraglutidu trvá 24 hod. Protrahovaný účinek po s.c. podání je založen na shlukování s následkem pomalé absorpce, na vazbě na albumin a na vyšší enzymatické stabilitě vůči enzymům dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) a neutrální endopeptidázy (NEP), což vede k delšímu plazmatickému poločas. Liraglutid stimuluje sekreci inzulínu v závislosti na koncentraci glukózy a současně snižuje nepřiměřeně vysokou sekreci glukagonu také v závislosti na koncentraci glukózy, tzn. při vysoké koncentraci glukózy v krvi je stimulována sekrece inzulínu a sekrece glukagonu je inhibována. Liraglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku snížením pocitu hladu a tím snížením příjmu energie.

Interakce s jinými léčivými přípravky

U liraglutidu byl in vitro prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plazmatické proteiny. U pacientů užívajících Warfarin se doporučuje po zahájení léčby Victozou častější monitorování INR. U pacientů léčených inzulínem není současná léčba Victozou doporučena, nebyla ani hodnocena.

Předklinické údaje a bezpečnost

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích karcinogenity na potkanech a myších byly pozorovány non-letální tumory C-buněk štítné žlázy. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Studie na zvířatech neprokázaly přímý škodlivý vliv týkající se fertility, pouze lehce zvýšenou míru časných úmrtí embryí po nejvyšší dávce.

Terapeutická indikace a omezení

Léčba je vhodná u dospělých osob s diabetes mellitus 2. typu s cílem dosáhnout kontroly glykémie. U osob mladších 18 let není Victoza doporučena a u pacientů nad 75 let jsou zkušenosti s léčbou omezené. Při lehkém poškození ledvin (clearance kreatininu ≤ 60 – 90 ml/min.) není nutná úprava dávkování, při středně závažném, těžkém a terminálním poškození ledvin není Victoza doporučena. Při poškození jater, a to v případě jakéhokoli stupně, není léčba Victozou doporučena. U pacientů se srdečním selháváním třídy NYHA I a II jsou omezené zkušenosti a u pacientů třídy NYHA III a IV nejsou zatím žádné zkušenosti. U zánětlivých střevních onemocnění a diabetické gastroparézy není Victoza pro omezené zkušenosti doporučena. Je možné určité riziko akutní pankreatitidy, podobně jako při použití jiných analogů GLP-1. Je proto nutné informovat pacienty o charakteristických příznacích, zejména o trvalé a intenzivní bolesti břicha. V případě podezření na akutní pankreatitidu je nutno Victozu vysadit. Opatrnosti je třeba u preexistujícího onemocnění štítné žlázy (SŽ). V klinických studiích byly totiž hlášeny nežádoucí účinky, jako zvětšení SŽ, neoplazie SŽ a zvýšení hladiny sérového kalcitoninu. Je nutno počítat s určitým rizikem hypoglykémie při současné terapii deriváty sulfonylurey.

Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání Victozy těhotným nejsou k dispozici. Přesto, že potenciální riziko pro člověka není známé, neměla by

Obrázek 1. Předplněné injekční pero



se Victoza v těhotenství podávat. Je doporučen převod na inzulín. V případě otěhotnění při užívání Victozy se doporučuje Victozu vysadit. Není také známo, zda dochází k exkreci liraglutidu do lidského mléka, proto by se Victoza neměla během kojení užívat.

Možné kombinace při léčbě Victozou

S metforminem (MET) nebo s deriváty sulfonylurey (SU) při dosažení maximální tolerovatelné dávky při monoterapii MET či SU a při nedostatečné kontrole glykémie. S metforminem a deriváty sulfonylurey nebo s metforminem a thiazolidindionem (TZD) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie přes tuto kombinovanou léčbu. Dávka MET nebo TZD se po přidání Victozy nemění. Dávka SU může být po přidání Victozy pro zmenšení rizika hypoglykémie snížena.

Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly hlášeny nejčastěji gastrointestinální poruchy. Velmi časté bývají nevolnost, průjem, časté je zvracení, zácpa, bolest břicha, dyspepsie. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Více GIT nežádoucích účinků se může projevit u pacientů ve věku nad 70 let a u pacientů s lehkým poškozením ledvin. Potíže bývají nejčastější na počátku léčby Victozou a po několika dnech či týdnech trvalé léčby zeslábnou. Časté jsou také bolest hlavy a nasofaryngitida. Hypoglykémie není častá, což je její velká výhoda ve srovnání s jinými antidiabetiky. Častá je pouze v kombinaci s užíváním derivátů SU. Výskyt hypoglykemií při monoterapii Victozou byl významně nižší než u pacientů léčených glimepiridem a většina hypoglykemií byla nezávažná. U pacientů léčených Victozou se mohou proti liraglutidu tvořit protilátky (v klinických studiích u 8,6 % léčených pacientů). Tvorba protilátek nebyla spojena se sníženou účinností léku. Reakce v místě vpichu byly hlášeny asi u 2 % pacientů léčených Victozou. Byly lehké a nevedly k vysazení Victozy. Během klinických studií

s Victozou bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy, ale příčinná souvislost nebyla ani potvrzena ani vyloučena. U pacientů léčených liraglutidem byly dalšími nežádoucími účinky neoplazie štítné žlázy, zvýšená hladina kalcitoninu v krvi a zvětšení štítné žlázy.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku léku, diabetes mellitus 1. typu a léčba diabetické ketoacidózy.

Úhrada zdravotní pojišťovnou (ZP)

Základní úhrada ZP je 1 154,78 Kč, zvýšená úhrada ZP je 2 604,86 Kč.

Základní úhrada: liraglutid je indikován v kombinaci s MET, se SU nebo v kombinaci s TZD u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovatelných dávek po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními

nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu (definováno jako hladina HbA_{1c} nižší než 6,0 % IFCC). Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu při léčbě Victozou při kontrole po 6měsíční léčbě, není liraglutid nadále indikován.

Liraglutid je ve zvýšené úhradě indikován v kombinaci s MET a SU u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovatelných dávek p. o. přípravků (včetně gliptinu nebo TZD) po dobu alespoň 3 měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu (hodnoceno jako HbA_{1c} nižší než 6,0 % IFCC) a zároveň při obezitě III. a vyššího stupně definované jako BMI nad 35. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu bez současného vzestupu hmotnosti po 6 měsících léčby, není liraglutid dále indikován. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno pouze jedno předplněné pero po dobu 15 dnů. Dávkování nad 1,2 mg

denně není z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno.

Literatura

1. Janíčková Žďárská D. Liraglutid. *Remedia* 2009; 2: 116–119.
2. Janíčková Žďárská D. Liraglutid Nové poznatky nejnovější klinické zkušenosti. *Remedia* 2010; 4: 46.
3. Edelsberger T. Soubor inkretinů: liraglutid vs. sitagliptin. *Kazuistiky v diabetologii* 2010; 2. Internet: komentář studie 1860-LIRA-DPP-4 autorů Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.
4. Kvapil M. Liraglutid. *Farmakoterapie* 2010; 6: 21–27.
5. Svačina Š. Exenatid. *Prakt. Lékař*. 2010; 6(1): 6–8.
6. Souhrn údajů o přípravku liraglutid, revize leden 2010.

Převzato z Prakt. lékař. 2010; 6(6): 271–274

MUDr. Jitka Jurková

Diabetologická ambulance
Městská nemocnice Ostrava
Nemocniční ul. 20, 728 80 Ostrava
j.jurkova@seznam.cz

