

Účinnost a bezpečnost linagliptinu – význam pro klinickou praxi

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., MUDr. Jan Šoupal

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

Léčba diabetu 2. typu je založena na úpravě životního stylu v kombinaci s farmakoterapií. Lékem první volby je metformin a poté lze do kombinace vybírat z několika skupin farmak. Z moderních antidiabetik jsou k dispozici inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (gliptiny), které ovlivňují inkretinový systém. Pro všechny gliptiny platí, že jsou účinné a relativně bezpečné. U většiny gliptinů je nutné průběžně monitorovat renální a jaterní funkce. Výhoda linagliptinu spočívá v minimálním vylučování ledvinami a minimální metabolizaci v játrech. V praxi tak není nutné monitorovat jaterní ani renální funkce z důvodu léčby linagliptinem. Díky minimální metabolizaci v játrech má linagliptin minimální potenciál k lékovým interakcím. Kazuistika představuje příklad použití linagliptinu v léčbě pacientky s diabetem 2. typu včetně terapeutické rozvahy, která k jeho indikaci vedla.

Klíčová slova: Diabetes mellitus 2. typu, DPP-4 inhibitory, linagliptin, léčba diabetu.

Efficiency and safety of linagliptin – relevance to clinical practice

Treatment of type 2 diabetes is based on lifestyle adjustments in combination with pharmacotherapy. Metformin is the first line therapy and after metformin there are several groups of drugs that can be chosen. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (gliptins) are modern antidiabetic drugs affecting incretin system. All gliptins are effective and relatively safe. For most gliptins it is necessary to continuously monitor renal and hepatic function. Linagliptin has advantages in minimal hepatic metabolism and minimal renal excretion. In daily practice, it is not necessary to monitor liver and renal function during the treatment with linagliptin and thanks to minimal hepatic metabolism of linagliptin there is minimal potential for drug interactions. Case report presented in this article provides an example of use of linagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes, including therapeutic consideration that led to adding of linagliptin for treatment of this patient.

Key words: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, linagliptin, treatment of diabetes.

Interní Med. 2014; 16(2): 62–66

Úvod

Prevalence diabetu 2. typu má nejen v ČR vzestupnou tendenci a procento osob léčených pro diabetes dlouhodobě narůstá. Dle dat ÚZIS se v roce 2012 léčilo s diabetem 2. typu více než 770 tisíc osob, což představuje více než 7 % populace ČR (1). Ve farmakologické léčbě diabetiků 2. typu v ČR dominuje podávání metforminu jako léku první volby spolu s úpravou životního stylu (1). Metformin však téměř u všech pacientů nestačí k udržení uspokojivé kompenzace diabetu a většinou je nutné časné přidat do kombinace další antidiabetikum. V druhé volbě již aktuální doporučení ADA/EASD dovolují použít kterékoli z dostupných antidiabetik včetně injekčně podávaných agonistů receptoru pro GLP-1 nebo inzulinu (2). Přestože ve druhém kroku stále dominují deriváty sulfonylurey, je již dnes možné vybírat z nových antidiabetik s výhodnějšími vlastnostmi.

K těmto moderním antidiabetikům patří také inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (gliptiny), které ovlivňují inkretinový systém. Gliptiny prokázaly srovnatelnou účinnost na snížení glykovaného hemoglobinu při porovnání s deriváty sulfonylurey, ale proti derivátům sulfonylurey mají

nesporné výhody spočívající hlavně ve snížení výskytu hypoglykemií a také v hmotnostní neutralitě (3, 4, 5, 6).

V současnosti je v ČR dostupných několik zástupců skupiny gliptinů: linagliptin, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a alogliptin. Porovnávání účinnosti a bezpečnosti jednotlivých zástupců se věnoval Park a další, kteří srovnávali 62 randomizovaných klinických studií. V těchto studiích byly linagliptin, sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin podávány v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními antidiabetiky. Při podávání gliptinů v kombinaci s ostatními antidiabetiky bylo průměrné snížení glykovaného hemoglobinu A1c u výše zmíněných gliptinů srovnatelné. Snížení hemoglobinu A1c se pohybovalo se od -0,7 % (DCCT) u linagliptinu a sitagliptinu, přes -0,68 % u vildagliptinu k -0,63 % u saxagliptinu (7). Jak ukazuje výše zmíněná meta-analýza, nejsou mezi gliptiny výrazné rozdíly s ohledem na vliv na snížení hemoglobinu A1c. Také jejich bezpečnost z hlediska výskytu hypoglykemií a vliv na hmotnost jsou srovnatelné s placebem (8).

Jsou tedy všechny gliptiny stejné, nebo mezi nimi existují rozdíly, které by mohly některý gliptin favorizovat? Přestože se jedná o moder-

ní preparáty, má většina z nich určité limitace. Odpověď na položenou otázku tedy závisí na tom, jak jsou pro lékaře tyto limitace významné v klinické praxi. Pro všechny gliptiny platí, že jsou účinné a relativně bezpečné. Slovo relativně je v tomto případě použito záměrně. U většiny gliptinů je totiž nutné průběžně monitorovat renální a jaterní funkce. Některé gliptiny se metabolizují cestou cytochromu P-450, a proto je třeba u pacientů sledovat i souběžnou léčbu přidružených onemocnění a případně ji adekvátně upravovat (tzn. snižovat dávky jednotlivých gliptinů nebo je zcela vysadit). Toto však neplatí pro linagliptin. Je již známým a ověřeným faktem, že díky minimální metabolizaci v játrech a současně minimálnímu vylučování linagliptinu ledvinami (pouze v 5 %) není při léčbě linagliptinem nutné monitorovat jak jaterní, tak i renální funkce. Díky minimální metabolizaci linagliptinu v játrech, kde nepůsobí jako induktor ani jako inhibitor systému cytochromu P-450, má linagliptin minimální potenciál k lékovým interakcím, což je důležité u pacientů, kteří užívají chronickou nebo i akutně nasazenou souběžnou medikaci.

Jedním z požadavků na moderní léky je co možná nejpresnější zacílení na proces či orgán,

který mají ovlivnit. Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 cílí již podle svého názvu na enzym dipeptidyl-peptidázu 4. I zde jsou však mezi gliptiny nemalé rozdíly. Linagliptin je z celé skupiny gliptinů nejselektivnější. To znamená, že nejvíce inhibuje právě dipeptidyl-peptidázu 4 a v daleko menší míře inhibuje další enzymy z rodiny dipeptidyl-peptidáz, jako například dipeptidyl-peptidázu 8 nebo 9 (9). Přestože je funkce enzymů DPP-8 a DPP-9 a jejich inhibice stále předmětem výzkumu, již nyní je zřejmé, že se mimo jiné účastní i regulace buněčné proliferace, a tudíž mohou potenciálně ovlivnit riziko vzniku nádorových onemocnění (10).

Kardiovaskulární bezpečnost a možné pozitivní ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů je velmi aktuálním tématem současné diabetologie. Dostupná data již provedených studií se saxagliptinem (11) a alogliptinem (12) ukazují na jejich kardiovaskulární bezpečnost při srovnání s placebem. Prospektivní kardiovaskulární studie linagliptinu (CAROLINA, CARMELINA) stále probíhají. V současnosti je k dispozici meta-analýza již provedených studií, ve kterých nebyla léčba linagliptinem spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika (13). Zároveň probíhá unikátní prospektivní studie MARLINA, která mimo vlivu podávání linagliptinu na zlepšení kompenzace diabetu sleduje i vliv podávání linagliptinu na změnu albuminurie u pacientů s diabetem. I zde je již k dispozici meta-analýza provedených studií, která ukázala, že u pacientů s diabetem došlo při podávání linagliptinu k statisticky signifikantnímu poklesu albuminurie ve srovnání s placebem, a to nezávisle na ovlivnění kompenzace diabetu (14). Všechny výše zmíněné vlastnosti linagliptinu tak mohou být vodítkem při volbě konkrétního preparátu, pokud uvažujeme o přidání gliptinu ke stávající medikaci nejen u starších a komplikovanějších pacientů, ale i u pacientů mladých, s dlouhou perspektivou přežití, u kterých chceme v maximální možné míře oddálit výskyt diabetických komplikací.

Kazuistika

Kazuistika popisuje vývoj onemocnění u aktivní pacientky ve věku 68 let, které byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován před pěti lety. Rodinná anamnéza byla pozitivní, matka i otec nemocné byli léčeni pro diabetes 2. typu a zemřeli na komplikace ICHS. Pacientka pracovala dříve jako učitelka na základní škole, nyní je v důchodu a žije sama. Pacientka je obézní (BMI 31 kg/m²), má arteriální hypertenzi uspokojivě léčenou perindopilem v dávce 5 mg a dyslipidemií léčenou 20 mg atorvastatinu. Z dalších

onemocnění stojí za zmínku dráždivý tračník. U nemocné nebyly prokázány mikrovaskulární ani makrovaskulární komplikace diabetu.

Při diagnóze diabetu byla hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 74 mmol/mol. Pacientka byla edukována a byla zahájena terapie metforminem, jehož dávka byla postupně zvýšena na 500 mg 2x denně. Po roce od diagnózy diabetu poklesl HbA_{1c} na 51 mmol/mol. Po dalším roce léčby došlo opět ke zhoršení kompenzace na hodnotu 62 mmol/mol HbA_{1c}, a proto byla zvýšena dávka metforminu na 1000 mg 2x denně. Po této intervenci došlo k poklesu glykovaného hemoglobinu na 53 mmol/mol. Opět přibližně po roce léčby (tj. 3 roky od diagnózy) došlo k dalšímu zvýšení HbA_{1c} na 60 mmol/mol. V tuto chvíli byl již do kombinace s metforminem přidán gliklazid v úvodní dávce 30 mg/den, který byl postupně titrován na 90 mg/den, což vedlo k poklesu HbA_{1c} na přijatelných 54 mmol/mol. Nemocná byla touto kombinací PAD léčena ještě další 2 roky a hladina HbA_{1c} byla více méně stabilní, i když s tendencí k pozvolnému vzestupu.

V červnu 2013 měla pacientka při práci na zahradě presynkopální stav, při kterém upadla a přivodila si Collesovu zlomeninu pravého zápěstí. Ve zprávě z chirurgie, kde byla ošetřena, byla jako příčina pádu uvedena hypoglykemie. Po telefonické konzultaci, kdy nemocná skutečně popisovala klasické a poslední měsíc se opakující příznaky hypoglykemie, byla upravena dávka gliklazidu na 30 mg/den. Po této úpravě léčby se dále hypoglykemické stavy neopakovaly, ale snížení dávky sulfonylurey přispělo ke zhoršení HbA_{1c} na 65 mmol/mol. Při této kompenzaci nemocná užívala metformin 1000 mg 2x denně a již zmíněných 30 mg gliklazidu denně.

V této fázi onemocnění bylo tedy nutné uvažovat o změně léčby. Před každou změnou léčby je vhodné položit si několik otázek. Umožní nová léčba dosáhnout individuální cílovou hodnotu HbA_{1c}? Objevily se nové okolnosti, které nás nutí přehodnotit cílovou hodnotu HbA_{1c}? Bude nová léčba pro daného pacienta bezpečná? Podle konsenzu Americké a Evropské diabetologické společnosti z roku 2012 je vhodné se v odůvodněných případech odchýlit od všeobecně doporučované cílové hodnoty HbA_{1c} (< 53 mmol/mol). U této pacientky bylo s přihlédnutím k věku a možným vážným důsledkům hypoglykemie voleno méně přísné cílové rozmezí (50–60 mmol/mol HbA_{1c}).

S ohledem na uvedené cílové hodnoty tedy byla intenzifikace terapie nutná a zbývalo vybrat vhodnou léčbu. Některé varianty byly

méně vhodné – např. pioglitazon (recentní fraktura), akarboza (pacientka s dráždivým tračníkem), a také inzulin, který pacientka odmítala. Pokus o opětovné zvýšení dávky sulfonylurey a současně důkladnou edukaci se zaměřením na předcházení a léčbu hypoglykemií se vzhledem k již prožitým a negativně vnímaným zkušenostem s hypoglykemií jevil jako nevhodný. Z dostupných možností tak zbývalo přidání agonisty receptoru pro GLP-1 nebo DPP-4 inhibitoru. Léčba GLP-1-RA by byla vhodnou možností s ohledem na dobrou účinnost, nízké riziko hypoglykemie a na možnou redukci hmotnosti, ale s ohledem na gastrointestinální problematiku pacientky, a tedy nutnost injekční aplikace, kterou pacientka vnímala negativně, byla i tato možnost vyloučena. Jako nejméně problematický lék do kombinace se tedy nakonec ukázal gliptin. Na základě dostupných dat jsou z pohledu účinnosti jednotlivé DPP-4 inhibitory srovnatelné. V tomto případě byl zvolen linagliptin při ponechání stávající medikace metforminem a gliklazidem. Důvodem k volbě linagliptinu byl také fakt, že se v současné době jeví jako výhodnější jeho bezpečnostní profil, který je charakterizován především možností podávat linagliptin bez ohledu na jaterní či ledvinné funkce a navíc má nízké riziko lékových interakcí.

Tato výhoda se záhy projevila i u naší pacientky, která neměla subjektivní ani laboratorní známky poškození jater či ledvin. Při sonografickém vyšetření břicha, které bylo prováděno u asymptomatické pacientky v rámci klinické studie, již se účastnila, byla zjištěna steatóza jater, mnohočetná cholelitiáza, mírná dilatace choledochu, obě ledviny byly sraštlé a měly zúženou korovou vrstvou. Existuje tedy reálné riziko, že v budoucnu může u pacientky dojít k akutnímu či chronickému zhoršení renálních nebo jaterních funkcí. Při terapii linagliptinem však ani tento nálezný nemusí být důvodem k úpravám jeho dávkování nebo vysazení. Zbývá dodat, že při kontrole v únoru 2014 byla hodnota HbA_{1c} 56 mmol/mol a pacientka neměla žádnou další hypoglykemii.

Tato kazuistika ukazuje, že kombinace metforminu, sulfonylurey a inhibitoru DPP-4 může být při léčbě diabetu 2. typu účinná a díky redukcí dávky sulfonylurey i bezpečnější. Je možné, že pokud by byl k metforminu přidán nejprve inhibitor DPP-4 a v případě potřeby až jako třetí v pořadí sulfonylurea, mohla se pacientka vyhnout hypoglykemii se závažnými důsledky. Kazuistika také poukazuje na fakt, že i když léčíme pacienta, který nemá subjektivní ani laboratorní známky poškození jater ani ledvin, nelze riziko budoucího poškození těchto

orgánů u pacientů s diabetem 2. typu opomíjet. Z výše uvedených důvodů byl při intenzifikaci léčby volen právě linagliptin, který má příznivý bezpečnostní profil.

Závěr

Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (gliptiny) patří k moderním lékům pro léčbu diabetu 2. typu. Gliptiny jsou srovnatelně účinné v porovnání s deriváty sulfonyleurey, ale vedou k nižšímu výskytu hypoglykemií a jsou hmotnostně neutrální. Linagliptin je vysoce selektivní inhibitor DPP-4 s vynikajícím bezpečnostním profilem a malým potenciálem pro lékové interakce. Je možné jej podávat ve všech stádiích renálního i jaterního selhávání. Uvedená kazuistika představila příklad použití linagliptinu v léčbě pacientky s diabetem 2. typu včetně terapeutické rozvahy, která k jeho indikaci vedla, a potvrdila význam hypoglykemie jako nežádoucího účinku léčby diabetu se závažnými následky.

Reference

1. Péče o nemocné cukrovkou 2012. © ÚZIS ČR, 2013 ISSN 1210-8626 ISBN 978-80-7472-082-6.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR 2012

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care. 2012; 35: 1364–1379.

3. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Maximilian von Eynatten, Dugi K A, Woerle H-J: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. 2012; 380: 475–483.
4. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010;13 (12): 1619–1631.
5. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5): 562–576.
6. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010; 12(9): 780–789.
7. Park H et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. Ann Pharmacother. 2012; 46(11): 1453–1469.
8. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010; 303: 1410–1418.
9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes, Obes Metab. 2011; 13(1): 7–18.
10. Zhang H, Chen Y, Keane FM, Gorrell MD (2013) Advances in Understanding the Expression and Function of Dipeptidyl Peptidase 8 and 9. Mol Cancer Res. 2013; 11(12): 1487–1496.
11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 13(14): 1317–1326.
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 13: 1327–1335.
13. 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.
14. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care. 2013; 36 (11): 3460–3468.

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2014

**doc. MUDr. Martin
Prázný, CSc., Ph.D.**

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
mpr@lf1.cuni.cz

