

Novinky v diabetologii – linagliptin v léčbě hyperglykemie

MUDr. Eva Horová

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Linagliptin je nové antidiabetikum ze skupiny inhibitorů dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), určené pro léčbu diabetu 2. typu. Stejně jako ostatní preparáty z této skupiny snižuje linagliptin glykémii bez výraznějšího rizika hypoglykemie, zlepšuje kompenzaci diabetu, má neutrální hmotnostní profil a dobrou gastrointestinální toleranci. Linagliptin je možné narozdíl od ostatních DPP-4 inhibitorů podávat v nezměněné dávce i pacientům se zhoršenou funkcí ledvin či jater. V zemích EU je linagliptin registrován pod názvem Trajenta a schválen v kombinaci s metforminem, v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou a v monoterapii u pacientů, kteří metformin užívat nemohou.

Klíčová slova: linagliptin, perorální antidiabetika, diabetes mellitus 2. typu.

News in the treatment of diabetes – linagliptin

Linagliptin is a novel oral antidiabetic drug from dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor class intended for type 2 diabetic patients. Linagliptin offers similar benefits of DPP-4 inhibitors such as lowering blood sugar with low risk of hypoglycaemia, improving diabetes control, weight neutrality and good gastrointestinal tolerability. The additional advantage of linagliptin is no dose adjustment for diabetic patients with kidney or liver impairment. Linagliptin is approved in the EU under the trade name Trajenta in combination with metformin, metformin plus sulphonylurea or as a monotherapy in patients with intolerance to metformin.

Key words: linagliptin, oral antidiabetic drugs, type 2. diabetes mellitus.

Med. praxi 2012; 9(13): 10–12

Současné možnosti léčby diabetu 2. typu

Diabetologie je dnes jedním z nejrychleji se rozvíjejících oborů medicíny. Prevalence diabetu v poslední době výrazně stoupá, v České republice je nyní registrováno přibližně 8 % diabetiků z celkové populace, přičemž další asi 2 % případů zůstávají nediagnostikovány. S touto epidemií diabetu souvisí rychlý vývoj nových antidiabetik, časté aktualizace doporučení pro léčbu a dispenzarizaci a od počátku roku 2010 také možnost péče o stabilizovaného nekomplikovaného diabetika 2. typu praktickým lékařem.

S rozšiřujícím se nabídkou antidiabetik došlo v posledních několika letech k přehodnocení algoritmu terapie diabetu 2. typu. Metformin zůstává spolu s úpravou životního stylu lékem první volby. Důraz je nyní kladen na včasné zahájení terapie, nejlépe hned při prokázání diabetu, a intenzivní korekci hyperglykemie nově diagnostikovaného pacienta z důvodu tzv. „metabolické paměti“ (1). Vzhledem k heterogenitě diabetu a jeho postupné progresi je další volba optimální kombinace antidiabetické léčby poměrně složitá. Řídíme se podle hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), ale je nutné vzít v úvahu i další okolnosti (věk a schopnosti pacienta, jeho reálné možnosti v dodržování nezbytného režimu, spolupráci při užívání léků, přítomné komplikace). Obecně platí, že by měly být preferovány léky nezvyšující hmotnost, nezpůsobující hypoglykémii a zároveň šetřící beta buňky pankreatu (2).

Výhodné je kombinovat antidiabetika s různým mechanismem účinku. Hodnota HbA_{1c} 5,3 % je považována za hranici, při jejímž překročení je nutné přidat ke stávající léčbě další antidiabetikum. V současné době může být kromě bazálního inzulínu tímto druhým antidiabetikem derivát sulfonyleurey, pioglitazon nebo lék s inkretinovým účinkem. Do poslední jmenované skupiny od srpna 2011 přibyl nový preparát – linagliptin. V brzké době bude pravděpodobně do praxe uvedena ještě další skupina perorálních antidiabetik s novým mechanismem účinku, tzv. glifloziny, inhibitory zpětné resorpce glukózy z ledvinných tubulů vhodné pro kombinaci léčbu (3).

Diskutovanou problematikou je preskripční omezení antidiabetik. Všeobecní praktičtí lékaři mohou u nás zatím předepisovat pouze metformin, deriváty sulfonyleurey a akarbozu. Znalost aktuálních možností terapie diabetu je však nezbytností, neboť se praktický lékař bude u svých diabetiků s těmito novými preparáty setkávat a je jen otázkou času, kdy je bude moci sám také předepisovat.

Linagliptin – novinka v diabetologii

Americká agentura FDA (US Food and Drug Administration) schválila v květnu 2011 používání nového perorálního antidiabetika linagliptinu pro terapii pacientů s diabetem 2. typu. V zemích EU je linagliptin společností Boehringer Ingelheim a Eli Lilly registrován od srpna 2011 pod firemním názvem Trajenta.

Mechanismus účinku

Linagliptin patří do skupiny léků s inkretinovým efektem. Inkretiny jsou hormony produkované ve střevě jako regulační odpověď na perorální příjem glukózy. Hlavními zástupci inkretinů jsou GLP-1 a GIP (glukagon-like peptid-1, glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid), které zvyšují sekreci inzulínu, zvyšují citlivost a přežívání beta buněk pankreatu, inhibují vychytávání inzulínu játry, potlačují sekreci glukagonu a ve výsledku snižují glykémii. Navíc zpomalují vyprazdňování žaludku a podporují pocit sytosti (4).

U pacientů s diabetem 2. typu jsou koncentrace inkretinových hormonů sníženy. Existují dvě cesty jak účinky inkretinů zvýšit – zvýšením jejich koncentrace nebo snížením inaktivace, proto inkretinová antidiabetika dělíme do dvou skupin. První skupina léčiv, tzv. inkretinová mimetika či agonisté GLP-1, jsou analoga GLP-1. Zástupci této skupiny jsou exenatid (Byetta) a liraglutid (Victoza), aplikují se injekčně. Druhá skupina, do které patří i linagliptin, jsou inhibitory enzymu dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), tzv. gliptiny. Enzym DPP-4 se podílí na inaktivaci inkretinových hormonů GLP-1 a GIP. Gliptiny svým působením prodlužují přítomnost inkretinů v oběhu a umožňují tím jejich delší působení (graf 1).

Linagliptin je v současné době čtvrtým inhibitorem DPP-4 na českém trhu v řadě za sitagliptinem (Januvia), vildagliptinem (Galvus) a saxagliptinem (Onglyza). Linagliptin je primárně

vylučován v nezměněné podobě žlučí, což znamená, že může být rozdílný od ostatních DPP-4 inhibitorů používaných bez nutnosti titrace v nezměněné dávce i u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin či jater (5).

Farmakokinetika

Po perorálním podání se linagliptin rychle vstřebává a vrcholu plazmatické koncentrace dosahuje asi za 1,5 hodiny. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je optimálního terapeutického účinku dosaženo přibližně za tři dny od zahájení terapie. Absorpce není závislá na příjmu potravy, proto je možné jej užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Hlavní výhodou je jeho vylučování žlučí a stolicí. Dávku 5 mg linagliptinu za den tedy můžeme podávat i pacientům s jaterní a renální insuficiencí, dokonce i v konečném stadiu onemocnění ledvin při léčbě hemodialýzou. Index tělesné hmotnosti (BMI), pohlaví ani věk pacienta nemá na farmakokinetiku linagliptinu klinicky významný vliv.

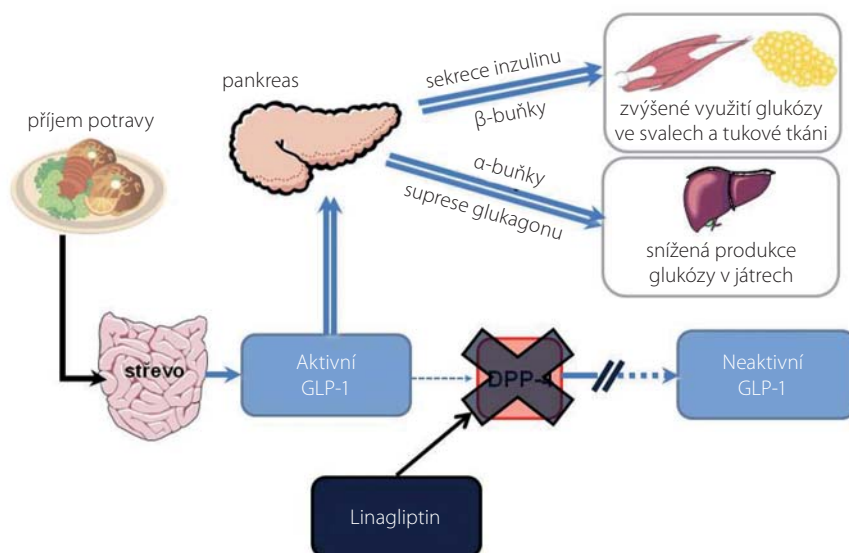
Klinické zkušenosti

Linagliptin byl schválen na základě osmi randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, do nichž bylo zahrnuto více než 5000 diabetiků 2. typu včetně pacientů s renální insuficiencí. Hodnocena byla zejména účinnost a bezpečnost preparátu. Linagliptin vykazoval podobné snížení HbA_{1c} napříč různými podskupinami včetně podskupin podle pohlaví, věku, poruchy funkce ledvin a indexu tělesné hmotnosti (BMI). V dávce jednou denně vedl linagliptin k významnému zlepšení kontroly glykémie, aniž by došlo ke změně tělesné hmotnosti. Vyšší výchozí hodnota HbA_{1c} byla spojena s výraznějším poklesem HbA_{1c}.

Linagliptin v monoterapii a kombinované léčbě

Linagliptin byl testován v monoterapii u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných pouze režimovými opatřeními (zlepšení HbA_{1c} -0,69% ve srovnání s placebem) (6), jako lék přidáný do dvojkombinace po selhání základní léčby metforminem (zlepšení HbA_{1c} -0,64% ve srovnání s placebem) (7,8) nebo v iniciální léčbě dvojkombinací s metforminem (zlepšení HbA_{1c} -1,3% při nižší a -1,7% při vyšší dávce metforminu ve srovnání s placebem) (9). Pozorovaný výskyt hypoglykémie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba. Linagliptin přidáný do kombinace ke stávající terapii metforminem a sulfonyleureou (zlepšení hodnot HbA_{1c} -0,62% ve srovnání s placebem) vedl ke zvýšení četnosti

Graf 1. Mechanismus účinku linagliptinu (podle 16)



hypoglykemií (14,7% u kombinace s linagliptinem vs. 7,6% u kombinace s placebem). Žádný z hypoglykemických stavů však nebyl klasifikován jako závažný (10). Linagliptin ve všech uvedených studiích vykázal také významné zlepšení hodnot glukózy v plasmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG).

Linagliptin byl testován i jako dvojkombinace s pioglitazonem (11) a jako dvojkombinace se sulfonyleureou (12). Ač zatím nejsou tyto kombinace u nás schválené, mohou být řešením u pacientů, kteří netolerují nebo z jiného důvodu nemohou užívat metformin.

Linagliptin ve srovnání s glimepiridem jako přídavná léčba k metforminu

Výsledek dvouleté studie srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu nebo glimepiridu u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie při monoterapii metforminem ukázal srovnatelné účinky na snížení HbA_{1c} u linagliptinu a glimepiridu (-0,16% vs. -0,36%). Četnost výskytu hypoglykemií byla u skupiny léčené linagliptinem významně nižší (7,5%) než u skupiny léčené glimepiridem (36,1%). Pacienti, kteří užívali linagliptin, vykazovali významný relativní úbytek hmotnosti o 2,7 kg (linagliptin -1,4 kg vs. glimepirid +1,3 kg) (13).

Kardiovaskulární riziko

Od moderních antidiabetik požadujeme mimo snížení glykémie také příznivý nebo alespoň neutrální efekt na kardiovaskulární riziko. V prospektivní meta-analýze nezávisle posuzovaných kardiovaskulárních příhod z osmi klinických studií nebyla léčba linagliptinem spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika (14).

Nežádoucí účinky a interakce

Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených linagliptinem je podobný jako u placeba. Nejčastěji uváděnou nežádoucí reakcí byla hypoglykémie, která se objevovala v případech užívání trojkombinace linagliptinu s metforminem a sulfonyleureou.

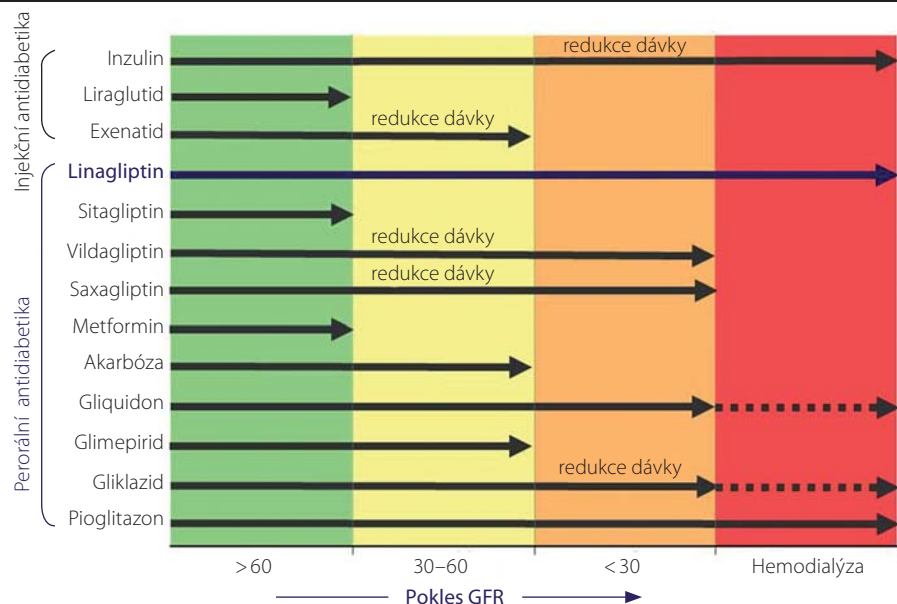
Klinické údaje naznačují, že riziko významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky ze skupin ostatních antidiabetik, léků ke snižování cholesterolu, kontraceptiv, warfarinu či digoxinu je nízké.

Pro dětské diabetiky 2. typu údaje o bezpečnosti terapie zatím chybí.

Indikace léčby a zařazení linagliptinu do současné palety antidiabetik

Linagliptin je stejně jako ostatní DPP-4 inhibitory indikován k léčbě dospělých diabetiků 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie a tím i prevenci orgánových komplikací diabetu. Jeho uvedením na trh se rozšiřuje nabídka perorálních antidiabetik pro pacienty s renální a jaterní insuficiencí (graf 2). Léčba linagliptinem a inkretinovými antidiabetiky obecně je podmíněna zachovalou vlastní sekrecí inzulínu.

Evropská komise schválila použití linagliptinu v dvojkombinaci s metforminem, v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou a jako monoterapii u pacientů, u kterých není úprava životního stylu a dieta dostačující a nemohou užívat metformin z důvodu nesnášenlivosti nebo kontraindikace, především renální insuficience. Léčba linagliptinem jak v monoterapii, tak v kombinaci s metformi-

Graf 2. Omezené možnosti terapie antidiabetiky u renální insuficience (podle 17)

nem a sulfonylureou působí významné snížení glykemie nalačno i postprandiálně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně. Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonylureou, lze zvážit nižší dávku sulfonylurey za účelem snížení rizika vzniku hypoglykemie (15).

Schválení kombinace linagliptinu s inzulínem je plánováno na rok 2012, stejně jako uvedení fixní kombinace s metforminem.

Linagliptin bude k dispozici na jaře 2012, kdy je ohlášeno schválení úhrady pro ČR. Výše úhrady bude srovnatelná s ostatními DPP-4 inhibitory. Preskripčně je linagliptin nyní omezen na diabetology, endokrinology a internisty, povolení pro nefrology je zatím v jednání. Do budoucna je však pravděpodobné rozšíření možnosti preskripce celé skupiny DPP-4 inhibitorů včetně linagliptinu i na praktické lékaře.

Literatura

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1565–1576.
- Drucker DJ, Sherman SJ, Bergenstal RM, et al. The safety of incretin-based therapies-review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2027–2031.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32(4): 515–531.
- Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1344–1350.
- Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10): 939–946.
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(3): 258–267.
- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(1): 65–74.

8. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(12): 1409–1419.

9. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Combination of Linagliptin and Metformin Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial with an Open-Label Arm in Patients with Poor Glycemic Control. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; Oral presentation 279.

10. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011; 28(11): 1352–1361.

11. Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(7): 653–661.

12. Lewin AJ, Arvey L, Liu D, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes. 46th Annual Meeting of the EASD, Stockholm, Sweden 2010; Poster 821-P.

13. Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharya S, et al. Linagliptin Has Similar Efficacy to Glimepiride but Improved Cardiovascular Safety over 2 Years in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; Late Breaker 39.

14. Johansen O-E, Neubacher D, von Eynatten M, et al. CV Risk with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes: A Pre-Specified, Prospective, and Adjudicated Meta-Analysis from a Large Phase III Program. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; Late Breaker 30.

15. Trajenta (linagliptin). EMA Summary of Product Characteristics 2011, www.ema.europa.eu.

16. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(1): 87–100.

17. Schernthaner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 454–457.

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2012

MUDr. Eva Horová

3. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
eva.horova@email.cz

