

Diabetologie – obor nových možností

MUDr. Marcela Szabó

Diabetologická a obezitologická ambulance Poliklinika Barrandov, Praha

Diabetologie patří v posledních letech mezi nejdynamičtěji se rozvíjející lékařské obory. Přispívá k tomu zavádění jak nových léků, tak technologií do běžné klinické praxe. Výraznou proměnou prochází zejména léčba diabetu 2. typu, kde mezi nejmodernější medikamenty patří léky založené na inkretinech a inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu. Nové léky s sebou však přinesly i nový pohled na účinnost a bezpečnost léčby, stejně jako na cíle terapie. Mezi cíle léčby diabetu dnes nepatří jen zlepšení kompenzace diabetu – tedy snížení hladiny glykovaného hemoglobinu prevencí hyperglykemie preprandiálně a postprandiálně a tím snížení rizika výskytu a postupu dlouhodobých komplikací diabetu. Nová antidiabetika ovlivňují příznivě také hmotnost pacientů, jejich krevní tlak a snižují riziko srdečního selhání. Zvláštní zřetel je dávána také na bezpečnost léčby, a to zejména na snížení rizika výskytu hypoglykemií.

Klíčová slova: léky založené na inkretinech, inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu, komplexní účinek, bezpečnost léčby, klinické studie.

Diabetology: a field of new possibilities

In the recent years, diabetology has been among the most dynamically developing branches of medicine. This has been contributed to by the introduction of both novel drugs and technologies into common clinical practice. In particular, it is the treatment of type 2 diabetes that is undergoing a major transformation, wherein the state-of-the-art medications include incretin-based drugs and sodium–glucose co-transporter inhibitors. However, novel drugs have also provided a new perspective on the efficacy and safety of treatment as well as on the therapeutic goals. Currently, the goals of diabetes treatment include not only improved diabetes control, i.e. decreasing the level of glycated haemoglobin by preventing preprandial and postprandial hyperglycaemia, thereby reducing the risk of development and progression of long-term diabetes complications. Novel antidiabetic drugs also favourably affect patient weight and blood pressure as well as reduce the risk of heart failure. Special attention is paid to treatment safety, particularly in terms of reducing the risk of developing hypoglycaemia.

Key words: incretin-based drugs, sodium–glucose co-transporter inhibitors, comprehensive effect, treatment safety, clinical trials.

Léky založené na inkretinech

Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému jsou možné dva – jednak zvýšení hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 a dále restituce účinků GLP-1 podáváním GLP-1 agonistů. V České republice jsou dostupné obě skupiny léků s výše popsanými rozdílnými mechanismy účinku. Jedná se o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 a agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4, zvané též gliptiny, vedou ke kompetitivní inhibici aktivního

místa na DPP-4, která je reverzibilní. Inhibují degradaci glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a tím prodlužují dobu jeho účinku. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu v beta-buňce a snižuje sekreci glukagonu – snížení glykémie je pak důsledkem obou těchto procesů. Ze skupiny inhibitorů DPP-4 máme k dispozici pět preparátů – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Všechny jsou dostupné samostatně nebo ve fixní kombinaci s metforminem. Ač patří mezi moderní bezpečné preparáty, jsou na českém farmaceutickém trhu k dispozici již dlouho – první

z nich, sitagliptin, zde máme již 10 let. Dočkali jsme se také výsledků významných klinických studií, hodnotících bezpečnost podávání DPP-4 inhibitorů. Kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik patří mezi hlavní priority léčby, proto je na ni zaměřena řada klinických studií. S použitím gliptinů byly dokončeny studie SAVOR se saxagliptinem (1), EXAMINE s alogliptinem (2) a TECOS se sitagliptinem (3). Výsledky všech tří dokončených studií prokázaly shodně bezpečnost léčby gliptiny – jejich kardiovaskulární riziko bylo srovnatelné s rizikem léčby placebem.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marcela Szabó, mkszabo@seznam.cz
Diabetologická a obezitologická ambulance Poliklinika Barrandov
Kršková 807, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(2): 54–56
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 22. 2. 2017

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 jsou odolnější proti působení DPP-4 než tělu vlastní GLP-1, na čemž je založen jejich terapeutický efekt. Mají řadu podobných účinků jako inhibitory DPP-4, zejména snížení postprandiální glykemie a méně i glykemie nalačno zvýšením citlivosti beta-buněk ke glukóze, ale také alfa-buněk pankreatu se snížením hladiny glukagonu. Navíc oproti inhibitorům DPP-4 způsobují zpomalení evakuace žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému, čímž vedou k poklesu tělesné hmotnosti, často výraznému.

V současné době jsou v České republice dostupné ze skupiny agonistů GLP-1 preparáty exenatid, liraglutid a lixisenatid, přičemž rozdíl mezi nimi je dán zejména délkou jejich působení, a tedy frekvencí jejich aplikace. Liraglutid a lixisenatid se aplikují 1x denně. Oproti tomu exenatid je zde ve dvou různých formách – krátkodobý s nutností aplikace 2x denně (Byetta) a dlouhodobý aplikovaný 1x týdně (Bydureon). Agonisty GLP-1 receptoru není možno zařadit mezi ostatní perorální antidiabetika, jelikož je nelze podávat perorálně, ale výhradně subkutánně – jedná se tedy o subkutánní antidiabetika. Vyráběna jsou ve formě roztoku v předplněných injekčních perech a indikována k léčbě obězních diabetiků 2. typu jako léky druhé a další volby – jestliže léčba perorálními antidiabetiky podávanými v maximálních tolerovaných dávkách nevede k dostatečné kompenzaci diabetu. Jelikož za jeden z největších benefitů léčby analogy GLP-1 je pokládán úbytek hmotnosti, jeho nejlepšího využití je dosahováno u diabetiků s obezitou.

Nejvýznamnější novinkou mezi GLP-1 analogy je kombinovaný přípravek **IDegLira** (prodejní název Xultophy). Jedná se o fixní kombinaci ultradlouze působícího inzulínového analoga degludeku a analoga GLP-1 liraglutidu v jednom aplikátoru. Na jednu jednotku inzulínu degludek v kombinaci připadá 0,036 mg liraglutidu. Maximální denní dávka je 50 jednotek inzulínu, které odpovídá 1,8 mg liraglutidu. Lék IDegLira je určen diabetikům 2. typu, kteří nejsou dostatečně kompenzováni léčbou bazálním inzulínem. Aplikuje se ve formě podkožní injekce 1x denně. Lze jej podat kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu (4).

Nově jsme se již dočkali také zveřejnění výsledků významných klinických studií s analogy GLP-1 receptorů.

Studie ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome)

ELIXA je první ukončená studie s agonistou GLP-1 receptoru, jejímž cílem bylo prokázat kardiovaskulární bezpečnosti lixisenatidu. Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii u diabetiků 2. typu s anamnézou recentně prodělané (během 180 dní) akutní koronární příhody (infarkt myokardu STEMI a non-STEMI, nestabilní angina pectoris). Zařazeno do ní bylo 6 068 pacientů.

Primární sledovaný cíl byl složený kardiovaskulární: smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Další sledované cíle: hospitalizace pro srdeční selhání, koronární revaskularizace, změna poměru albumin/kreatinin v moči, celková mortalita a řada dalších.

Pacienti aplikovali podkožně 1x denně před snídaní injekci placeba nebo lixisenatidu v dávce 20 µg (u menšího množství pacientů při intoleranci 20 µg použita dávka 10 µg). Průměrná doba sledování byla 2,1 roku.

Výsledky: Primární endpoint: Ve skupině léčené placebem bylo zaznamenáno 399 příhod (13,2 %) vs. lixisenatidem 406 příhod (13,4 %) a tento rozdíl nebyl signifikantní (HR 1,02).

Další výsledky: Rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání, stejně jako rozdíl v celkové mortalitě, nebyl signifikantní.

Závěr: Studie ELIXA potvrdila, že lixisenatid je bezpečným lékem k terapii diabetiků 2. typu u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Je to lék kardiovaskulárně neutrální (5).

Studie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results)

Je to prospektivní randomizovaná klinická studie, jejímž cílem bylo zhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti liraglutidu. Bylo do ní zařazeno 9 340 pacientů s diabetem 2. typu ve věku 50 a více let s přítomným kardiovaskulárním onemocněním či chronickým renálním selháním 3. a vyššího stupně, případně ve věku 60 a více let s přítomností alespoň jednoho kardiovaskulárního rizikového faktoru. Pacienti byli randomizováni k terapii liraglutidem vs. placebem v poměru 1 : 1.

Primárním cílem studie byla doba do dosažení první příhody tzv. 3bodového kardiovaskulárního ukazatele (MACE – major adverse cardiovascular event) složeného z kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Pacienti v obou větvích byli léčeni k určitému cílovému glykovanému hemoglobinu – jelikož liraglutid významně snížil hladinu HbA_{1c}, měli pacienti v placebové větvi častěji nasazována další antidiabetika. Medián použité dávky liraglutidu byl 1,78 mg/den, medián podávání 3,52 roku, medián sledování v obou větvích 3,84 roku.

Výsledky: U pacientů léčených liraglutidem bylo prokázáno signifikantní snížení primárního ukazatele (3bodového kombinovaného cíle) o 13 %. Nejvýraznější rozdíl byl v úmrtí z kardiovaskulárních příčin – signifikantní snížení o 22 %. Riziko nefatálního infarktu myokardu bylo sníženo o 12 %, riziko nefatální CMP o 11 %. O 15 % bylo sníženo riziko úmrtí z jakýchkoli příčin, o 13 % riziko srdečního selhání.

Další výsledky: Pacienti léčení liraglutidem snížili na začátku studie svou tělesnou hmotnost v průměru o 2,3 kg a tuto redukci udrželi po celou dobu trvání studie. Došlo u nich k mírnému snížení systolického krevního tlaku (o 1,2 mmHg) a k mírnému zvýšení tepové frekvence (o 3 tepy za minutu). Liraglutid byl také signifikantně efektivní na snížení rizika mikrovaskulárních komplikací (renálních a očních) o 16 %. Snížení rizika renálních událostí (nově vzniknuvší makroalbuminurie, trvalé zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu, trvalá náhrada funkce ledvin a smrt z renálních příčin) činilo 22 % a bylo vysoce statisticky významné. Naopak rozdíly ve výskytu retinopatie (potřeba fotokoagulace a intravitreální aplikace léků, krvácení do sklivce a slepota způsobená diabetem) signifikantní nebyly. Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi výskytem syndromu diabetické nohy.

Závěr: Studie LEADER prokázala pozitivní vliv liraglutidu na kardiovaskulární riziko diabetika 2. typu – snížení všech závažných kardiovaskulárních příhod zahrnutých do MACE. Na rozdíl od studií s DPP-4 inhibitory a studie ELIXA s lixisenatidem neprokázala studie LEADER pouze non-inferioritu, ale superioritu liraglutidu v ovlivnění kardiovaskulárního rizika oproti placebu (6).

Agonisté GLP-1 receptoru a výhledy do budoucna

V krátké budoucnosti lze očekávat příchod dalších dvou dlouhodobě působících GLP-1 analog na český trh – dulaglutidu a semaglutidu. Oba preparáty se budou aplikovat pouze 1x týdně. Na rozdíl od nyní dostupného preparátu Bydureon nebude nutné tyto léky před použitím ředit – budou již připraveny v roztoku, a jejich podání bude tedy pro pacienta mnohem jednodušší.

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu SGLT2

Před třemi lety byla paleta antidiabetik v České republice rozšířena o nejmodernější lékovou skupinu – inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu SGLT2, tzv. glifloziny. První z nich byl dapagliflozin, po něm přišel empagliflozin a jako poslední kanagliflozin.

Mechanismus antidiabetického účinku gliflozinů je dán bloádou reabsorpce glukózy v ledvinách a snížením renálního prahu. Zvýšená glykosurie je spojena s redukcí hmotnosti při energetické ztrátě a snížením krevního tlaku při osmotické diuréze. Jejich působení je nezávislé na sekreci endogenního inzulínu a na míře inzulínové rezistence, proto je možné kombinovat je s ostatními skupinami antidiabetik. Pro jejich správný účinek je nutná zachovalá funkce ledvin.

Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou mykotické infekce zevního genitálu.

Přestože skupina gliflozinů je k dispozici poměrně krátce, již byly zveřejněny výsledky první klinické studie posuzující kardiovaskulární riziko.

Studie EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME je dlouhodobá dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno celkem 7 020 pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Jejím primárním cílem bylo posoudit vliv empagliflozinu na kardiovaskulární riziko. Pacienti byli rozděleni do tří větví – jedné bylo podáváno placebo, druhé empagliflozin v dávce 10 mg/den a třetí větví empagliflozin v dávce 25 mg/den. Průměrná doba sledování pacientů byla 3,1 roku v placebové větví a 3,2 roku v empagliflozinové větví. Primární sledovaný cíl byl složený třibodový MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda).

Výsledky: Jelikož mezi skupinami léčenými různými dávkami empagliflozinu nebyl ve výsledcích statisticky významný rozdíl, byly obě aktivní větve analyzovány souhrnně. Pacienti léčení empagliflozinem měli oproti placebové větví statisticky významně nižší výskyt primárního sledovaného cíle oproti pacientům léčeným placebem (rozdíl 14 %; $p = 0,04$). Největší podíl na dosažení cíle mělo snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin (o 38 %) ve skupině

pacientů užívajících empagliflozin oproti placebu. Ve výskytu nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod nebyl statisticky významný rozdíl. Z dalších sledovaných cílů bylo signifikantně rozdílné riziko hospitalizace pro srdeční selhání, které při léčbě empagliflozinem pokleslo o 35 % ($p = 0,0017$) ve srovnání s placebem a celková mortalita, která se při užívání empagliflozinu snížila ve srovnání s placebem o 32 % ($p < 0,0001$).

Závěr: Léčba empagliflozinem prokázala superioritu léku – jeho statisticky významnou kardiovaskulární protektivitu. Kromě snížení hyperglykemie byl pozorován také významný pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti (daný úbytkem tukové tkáně) a diuretický efekt (7).

Závěr

Současná diabetologie velmi dbá na individualizaci léčby – terapie má být pro každého diabetika 2. typu „šitá na míru“. Vždy je třeba pro konkrétního pacienta hledat léčbu nejen vysoce účinnou, ale také co nejbezpečnější (8). Terapie pacienta s diabetem 2. typu se však neomezuje pouze na prevenci hyperglykemie, ale pohled na pacienta je komplexní – zahrnuje intervenci hypertenze, hmotnosti, krevních lipidů a dalších abnormalit (9). Množství různých moderních lékových skupin a jednotlivých preparátů antidiabetik, které přišly v posledních letech do České republiky, nám tento přístup umožňuje.

LITERATURA

1. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM*, 2013; 369: 1317–1326.
2. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1327–1335.
3. Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 232–242.
4. SPC Xultophy.

5. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2247–2257.
6. Marso SP, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016; 375: 311–322.
7. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2117–2128.

8. Inzucchi SE, et al. 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.
9. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. www.diab.cz