Vliv diabetické nefropatie na farmakokinetiku léčiv

Eliška Dvořáčková¹, Marek Novotný²

¹Ústavní lékárna IKEM, Praha

²Klinika nefrologie IKEM, Praha

Diabetické onemocnění ledvin, dříve označované jako diabetická nefropatie, je pozdní komplikací obou základních typů diabetu. Je charakterizované komplexem morfologických a funkčních změn, které jsou odrazem systémového metabolického onemocnění. Odchytky od normální morfologie postupně postihují všechny etáže nefronu a ledvinné intersticiu. Následně dochází k pozorovatelným funkčním změnám – rozvoji albuminurie a proteinurie, snížení glomerulární filtrace, odchylkám tubulárních funkcí a potenciální patologii vylučování moče, včetně postižení močových cest infekcí nebo neuropatií. Cílem léčby diabetického onemocnění ledvin je snížit kardiovaskulární a renální morbiditu a mortalitu. Terapie je komplexní zahrnuje režimová opatření a potenciálně rozsáhlou farmakointervenci. Diabetes může v různé míře ovlivnit jednotlivé fáze farmakokinetiky – absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci. Na úrovni absorpce zvažujeme vliv viscerální neuropatie a prokrvení tkání. Distribuce je ovlivněna tělesnou kompozicí. Metabolické odchylky vlivem změněné aktivity enzymů, kde se významně uplatňuje vliv patologie jater i ledvin. Typická pro postup renální insuficience při diabetickém onemocnění ledvin je zejména změna eliminace léčiv vedoucí k riziku kumulace nejen mateřské látky, ale i aktivních metabolitů. Uvědomění si uvedených rozdílů pacientů s nefropatií od běžné populace přispěje k bezpečné farmakoterapii u této nadále se rozšiřující skupiny pacientů.

Klíčová slova: diabetické onemocnění ledvin, léčiva, renální eliminace.

Effect of diabetic nephropathy on drug pharmacokinetics

Diabetic kidney disease, formerly referred to as diabetic nephropathy, is a late complication of both basic types of diabetes. It is characterized by a complex of morphological and functional changes that are a reflection of systemic metabolic disease. Deviations from normal morphology gradually affect all nephron levels and the renal interstitium. Subsequently, observable functional changes occur – the development of albuminuria and proteinuria, reduced glomerular filtration rate, tubular function abnormalities, and potential voiding pathology, including urinary tract infection or neuropathy. The goal of the treatment of diabetic kidney disease is to reduce cardiovascular and renal morbidity and mortality rates. The treatment is comprehensive and includes lifestyle measures and potentially extensive pharmacological intervention. Diabetes can, in varying degree, have an impact on the phases of pharmacokinetics – absorption, distribution, metabolism, and elimination. In terms of absorption, the effects of visceral neuropathy and tissue blood perfusion are considered. Distribution is influenced by body composition. Metabolic abnormalities due to altered enzymatic activity where the effect of both liver and kidney disease is exerted significantly. The progression of renal insufficiency in diabetic kidney disease is typically associated with altered drug elimination resulting in a risk of accumulation of not only the parent compound, but also of active metabolites. Awareness of the above-mentioned differences from the general population can contribute to safe pharmacotherapy in this ever-expanding group of patients.

Key words: Diabetic kidney disease, drugs, renal elimination.

Diabetické onemocnění ledvin

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney disease, DKD) je pozdní komplikací obou základních typů diabetu. Vzniká na podkladě specifických morfologických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními typy diabetu (1). Onemocnění ledvin se vyvíjí na podkladě diabetické metabolické poruchy s možným podílem genetické predispozice. Diabetické onemocnění ledvin je výsledkem interakce metabolických a hemodynamických faktorů. Nejvýznamnějším metabolickým faktorem je dlouhodobá hyperglykemie, u diabetu II. typu doprovázená inzulinovou rezistencí. V úvahu je třeba vzít i podíl ostatních metabolických faktorů – akcelerující cévní změny, dyslipidemie, hyperurikemie, komplexní porucha enzymatické regulace daná glykosilací proteinů. Nejvýznamnějším hemodynamickým faktorem potencujícím progresi onemocnění ledvin je systémová hypertenze doprovázená specifickou poruchou autoregulace renální perfuze vedoucí k intraglomerulární hypertenzi. Mezi hlavní klinické projevy a v iniciální fázi i markery diabetického onemocnění ledvin se řadí albuminurie vypovídající o stupni poškození endotelu, s prokázaným zvýšením mortality a zvyšující se riziko rozvoje renální dysfunkce. Na fázi izolované albuminurie při normální renální funkci navazuje fáze diagnostikovatelného snížení renální funkce, kdy dochází ke kumulaci nezávislých rizikových faktorů diabetu a ledvinového selhání. S progresí onemocnění se zvyšuje riziko nejen kardiovaskulárních komplikací, ale i diabetické retinopatie a neuropatie.

Epidemiologie

V rozvinutých zemích nadále stoupá prevalence diabetu zejména II. typu. V současné době má v České republice diabetes asi 8–9 % z celkové populace. Výskyt diabetu stoupá nejen ve starší populaci, ale i ve střední věkové skupině. Podle posledních údajů (ÚZIS, zpráva za rok 2016) se jednalo o necelých 900 000 pacientů. Postižením ledvin trpí až 30 % pacientů s diabetem, a tvoří tak nejvýznamnější příčinu renální insuficience a selhání. Více než 40 % pacientů v dialyzačním programu jsou diabetici (většina z nich jsou diabetici 2. typu, což vyplývá z výrazně vyšší prevalence 2. typu oproti 1. typu DM) (Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2015). Mortalita diabetika se

selháním ledvin je přibližně o 1/3 vyšší než mortalita dialyzovaného pacienta bez diabetu.

Vliv DKD na farmakokinetiku léčiv

Vliv diabetu na farmakokinetiku léčiv je většinou popsán na zvířecích modelech. Máme pouze omezená data z experimentů na lidech nebo z postmarketingových sledování nově uvedených léčiv na trh. Diabetes ovlivňuje všechny fáze farmakokinetiky léčiv a farmakodynamiku. Často jsou tyto změny způsobeny nejen přítomností diabetu, ale i vlivem obezity a metabolického syndromu, který doprovází zejména diabetes 2. typu.

Absorpce

Absorpce léčiv při perorálním podání může být ovlivněna změnou průtoku krve žaludeční sliznicí. Průtok krve žaludeční sliznicí je snížen u diabetických pacientů oproti nediabetikům (2). Změny průtoku krve žaludeční sliznicí mohou vysvětlit změny žaludečního pH u diabetiků. Změny v pH žaludku závisí i na lokální hyperamoniemii, která je více vyjádřena ve stadiích pokročilejšího renálního selhání. Typ diabetu, délka trvání a závažnost onemocnění má vliv na závažnost a rozsah autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie má vliv na vyprazdňování žaludku, podílí se na výskytu průjmů nebo zácpy. U diabetiků se setkáváme s opožděným vyprazdňováním žaludku, což ovlivňuje absorpci léčiv (3). Je změněna sekrece intestinálních hormonů, proto jsou vyvíjena a používána antidabetika typu agonistů glukagonu jako peptidu-1 a inhibitory dipeptidyl peptidázy. Čím je trvání diabetu delší a průběh onemocnění závažnější, tím jsou tyto změny více vyjádřeny. Absorpce léčiv je ovlivněna nejen při per os podání, ale i subkutánním nebo intramuskulárním podáním, vlivem změněného krevního průtoku oproti nediabetikům přítomností podkožního tuku (4).

Distribuce

Základní proměnnou pro distribuci léčiv je distribuční objem, který je významně ovlivněn stupněm renálního onemocnění z hlediska možné retence tekutin. Dále distribuční objem koreluje se stupněm obezity, která je velmi často přítomná u pacientů s diabetem II. typu. Obezita ovlivní více distribuční objem lipofilních léčiv než hydrofilních (5). Na druhou stranu obezita

ve většině případů neovlivňuje sérový albumin a tím vazbu léčiv na albumin. Vlivem zvýšené koncentrace glukózy v krvi u diabetiků dochází k neenzymatické glykaci proteinů, která vede ke zvýšení volné frakce kyselých léčiv s vysokou vazbou na proteiny, např. fenytoinu. (6) Vlivem glykace proteinů dochází ke snížení vazebné kapacity pro léčiva. Vliv to má především na léčiva s vysokou vazbou na bílkoviny. Do jaké míry budou farmakokinetické změny v distribuci léčiv vyjádřeny, závisí na stupni kontroly diabetu, délce trvání onemocnění a existenci koexistujícího renálního selhání a případné hepatopatie (7).

Metabolismus

Metabolismus léčiv je ovlivněn změnou metabolické aktivity enzymů viscerálních orgánů – střev, jater a ledvin. Obézní diabetik má abnormální jaterní funkce vlivem obezity. Obezita snižuje jaterní průtok, vyvolává nealkoholovou steatózu jater a akumulaci tuku v játrech. Obezita zvyšuje aktivitu CYP2E1 (8). Na druhé straně snižuje aktivitu (CYP 3A4, CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6). Clearance léčiv podstupujících β -glukuronidaci a sulfataci je vlivem obezity zvýšena. (9) Diabetes je asociován s fenotypem ultrarychlých metabolizátorů (10). Do jaké míry jednotlivé změny budou vyjádřeny, závisí na změně jaterního parenchymu vlivem diabetu.

Eliminace

Výslednou eliminaci léčiv ovlivňuje především stupeň chronického renálního onemocnění. O změně ve fázi eliminace můžeme uvažovat tehdy, pokud se léčivo v nezměněné podobě vylučuje z více než 30 % renálně. Dále má vliv na eliminaci obezita. Glomerulární filtrace a tubulární sekrece mohou být zvýšeny vlivem obezity. Zato tubulární reabsorpce je snížena (5).

Do jaké míry budou ovlivněny jednotlivé fáze farmakokinetiky, závisí na typu diabetu, délce trvání onemocnění, závažnosti a stupni obezity, pohlaví a ostatní komedikaci. Z výčtu je vidět, že je to celá řada proměnných. A otázka zůstává, zda se dá predikovat na základě omezených dat o změněné farmakokinetice léčiv většinou ze zvířecích modelů, jaká bude klinická odezva na farmakoterapii a klinická signifikance jednotlivých změn u pacientů s DKD. Nesmíme zapomínat, že výsledná odezva na

Tab. 1. Použití základních antidiabetik v jednotlivých stádiích chronického onemocnění ledvin (upraveno dle SPC jednotlivých přípravků a Doporučených postupů při diabetickém onemocnění ledvin, Pelikánová T., Viklický O., Saudek F., et al.)

Skupina antidiabetik	Léčivo	CKD 2 (eGFR 1,49-1 ml/s/1,73 m ²)	CKD 3a (eGFR 0,99-0,75 ml/s/1,73 m ²)	CKD 3b (eGFR – 0,74-0,5 ml/s/1,73 m ²)	CKD 4 (eGFR 0,49-0,25 ml/s/1,73 m ²)	CKD 5 (eGFR < 0,25 ml/s/1,73 m ²)
Deriváty sulfonyl- urey	gliquidon	x	x	x	x	x
	gliklazid	x	x	x	-	-
	glimepirid	x	x	x	-	-
	glipizid	x	x	x	-	-
	glibenklamid	x	x	x	-	-
Glinidy	repaglinid	x	x	x	x	x (bez HD)
Biguanidy	metformin	x	Redukce dávky	Redukce dávky	-	-
Inhibitory střevní glukosidázy	akarbóza	x	x	x	-	-
Glitazony	pioglitazon	x	x	x	x	x
Gliptiny	sitagliptin	x	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky
	vildagliptin	x	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky
	saxagliptin	x	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky
	linagliptin	x	x	x	x	x
	alogliptin	x	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky	Redukce dávky
Inkretinová mimetika	exenatid	x	x/event. redukce dávky	x/event. redukce dávky	-	-
	liraglutid	x	x	x	-	-
	lixisenatid	x	x	x	-	-
	dulaglutid	x	x	x	x	-
Glifloziny	dapagliflozin	x	-	-	-	-
	empagliflozin	x	x	-	-	-
	canagliflozin	x	x	-	-	-
Inzulin	Inzulin humánní	x	x	x	x	x
	Inzulinová analoga	x	x	x	x	x

X je možné podat, bez redukce dávky, - lék je kontraindikován nebo pro nedostatek zkušeností podání není doporučeno

terapii není závislá jen na kinetice léčiva, ale na farmakodynamické odezvě. Bohužel o oblasti farmakodynamiky u pacientů s DKD toho víme velice málo. Cílem bezpečné farmakoterapie u pacientů s DKD by mělo být vyvarování se kumulace léčiv „běžně“ renálně vylučovaných a jejich „aktivních“ metabolitů. Při výběru léčiv se řídíme především dynamikou vývoje renální funkce v čase a mírou naléhavosti terapie.

Terapie

Na prvním místě stojí prevence vzniku DKD, která zahrnuje prevenci obezity, možného rozvoje metabolického syndromu a protikuřácké intervence. V průběhu celého diabetického onemocnění je důležitá kontrola kompenzace diabetu, krevního tlaku, lipidového spektra a samotné renální funkce. Cílem léčby DKD je snížit kardiovaskulární a renální morbiditu a mortalitu těchto pacientů. Úprava glykémie nalačno a postprandiálně je prevencí vzniku DKD a má zásadní význam na zpomalení jeho progresu. Cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu se stanovují individuálně. V pokročilých stádiích

chronického renálního onemocnění, kde je vyšší riziko hypoglykemie a kardiovaskulárních komplikací, nejsou tak přísná kritéria na glykovaný hemoglobin (HbA1c nad 53 mmol/mol American Diabetes Association, 2017).

V rámci terapie diabetu je lékem první volby metformin. Při eGFR nad 1 ml/s se dávka metforminu neredukuje. Při eGFR 0,5–1 ml/s se léčba metforminem nově nezahajuje, u již léčených pacientů se dávka redukuje na polovinu. U pacientů s eGFR pod 0,5 ml/s se nepodává. Z nově zavedených léčiv můžeme zmínit v rámci terapie diabetes mellitus empagliflozin - inhibitor SGLT-2, který ve studii EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) snížil celkovou mortalitu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zpomalil signifikantně progresi diabetické nefropatie. Pozitivní KV účinky (snížení KV mortality) se také prokázaly u léčby canagliflozinem a GLP-1 receptorovými agonisty liraglutidem a semaglutidem. U linagliptinu byl prokázán efekt na pokles albuminurie a redukci fibrózy intersticia (11).

Možnosti použití jednotlivých perorálních antidiabetik v různých stádiích chronického renálního onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1. Podrobný popis terapie antidiabetiky přesahuje rozsah tohoto článku.

V rámci terapie nesmíme opomenout specifika inzulinoterapie u pacientů s DKD. Inzulin lze použít ve všech stádiích chronického onemocnění ledvin. Ledviny filtrují a metabolizují cca 6–8 j inzulinu za den. Při progresi chronického onemocnění ledvin stoupá inzulinová rezistence, ale na druhou stranu klesá metabolizace inzulinu ledvinami. V terminálním stadiu chronického onemocnění ledvin klesá potřeba inzulinu cca o 40 %.

Hypertenze je dalším významným rizikovým faktorem z hlediska progresu diabetického onemocnění ledvin. Cílová hodnota krevního tlaku pro nemocné s chronickým renálním onemocněním bez významné proteinurie je 140/90 mmHg. Pro nemocné s chronickým renálním onemocněním a ACR > 3 mg/mmol kreatininu je 130/80 mmHg. U nemocných vyššího věku je důležité upravit cílové hodnoty krevního

tlaku komorbiditám a schopnosti tolerovat léčbu (12). Při terapii hypertenze u pacientů s DKD je nutné počítat s potřebou kombinací léčby několika různými typy antihypertenziv. Základem léčby jsou ACE inhibitory nebo AT1-blokátory. Do kombinace lze přidat blokátory kalciového kanálu, diuretika, u pacientů s kardiálním onemocněním beta-blokátory. V rámci druhé linie pak alpha-blokátory a jako poslední možnost centrální antihypertenziva. V pokročilém stádiu renální insuficience je třeba zohlednit riziko hyperkalemie, zejména zvážit únosnost kombinace ACEI/AT1-blokátorů s blokátorem

aldosteronu, intenzifikovat diuretickou terapii při retenci tekutin. Součástí antihypertenzní terapie by měla být též nefarmakologická opatření, jako je omezení příjmu soli ve stravě ideálně pod 5 g/den a snížení hmotnosti u obézních pacientů.

Ve fázi klinického zkoušení jsou léčiva, která zasahují do patologického děje DKD, s antioxidačními vlastnostmi – inhibitory proteinkinázy C či monoklonální protilátky proti TGF-beta. Zkouší se léčiva používaná přednostně v jiných indikacích, jako např. pentoxifylin, který vykazuje anti-proteinurické a protizánětlivé vlastnosti inhibicí tromboxanu a TNF alfa v ledvinách.

Závěr

Diabetické onemocnění ledvin ovlivňuje všechny fáze farmakokinetiky. Do jaké míry bude farmakokinetika léčiv u těchto pacientů ovlivněna, závisí na typu diabetu, délce trvání onemocnění, pokročilosti orgánových změn, zda je či není přítomna obezita a především stupni chronického renálního onemocnění. Všechny tyto změny působí na různých úrovních a **otáz- né zůstává, zda se dá predikovat na základě omezených dat o změněné farmakokinetice léčiv většinou ze zvířecích modelů, jaká bude klinická odezva na farmakoterapii.**

LITERATURA

- Standards of Medical Care in Diabetes—2017 : Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S4–5.
- Zhu L. [Gastric mucosal blood flow and blood viscosity in patients with diabetes]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1993 Aug;73(8):476–478, 511.
- Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1989 Mar; 32(3): 151–159.
- Häggendal E, Steen B, Svanborg A. Blood flow in subcutaneous fat tissue in patients with diabetes mellitus. Acta Med Scand. 1970 Feb;187(1–2): 49–53.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity

- on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(2): 71–87.
- Guthrow CE, Morris MA, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW. Enhanced nonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979 Sep; 76(9): 4258–4261.
- Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. Clin Pharmacokinet. 1991 Jun; 20(6): 477–490.
- Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999 Jan; 37(1): 8–19.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of

- lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. J Lab Clin Med. 1983 Jun; 101(6): 873–880.
- Burrows AW, Hockaday TD, Mann JI, Taylor JG. Diabetic dimorphism according to acetylator status. Br Med J. 1978 Jan 28; 1(6107): 208–210.
- Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Sharma K, Scherthanner G, Haneda M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2DTM trial. Diab Vasc Dis Res. 2015 Nov; 12(6): 455–462.
- Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. Diabetologia. 2018 Jan 25.