

Victoza mění diabetes a životy pacientů již 5 let

Jana Jiráčková^{1,2}, Alena Šmahelová¹

¹ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Victoza (liraglutid) je moderní antidiabetikum ze skupiny GLP1 (glucagon like peptid) analog; v České republice je dostupné od roku 2009. Je indikována v terapii diabetiků 2. typu se zachovalou endogenní produkcí inzulinu, nejčastěji v kombinaci s perorálními antidiabetiky či bazálním inzulinem. Aplikuje se v 1 denní dávce podkožně. Kromě základního antidiabetického efektu s protekcí B buněk je výhodný i podpůrný účinek na redukci hmotnosti. Pozitivní efekt na kardiovaskulární systém je očekávaný, výsledky klinických studií ovšem aktuálně nejsou k dispozici. Z nežádoucích účinků se v běžné klinické praxi nejčastěji setkáme s mírnými projevy dyspepsie horního typu při zahájení terapie, které odeznívají v řádu dnů. Celkově jde o velmi dobře tolerovaný preparát s potenciálem redukce glykovaného hemoglobinu většinou do 15 mmol/l a zároveň minimálním rizikem vzniku hypoglykemie.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – GLP1 analog – inkretin – liraglutid – Victoza

Victoza changes diabetes and lives of patients 5 years already

Summary

Victoza (liraglutide) is a modern antidiabetic drug of GLP1 (glucagone like peptide) analogue group; since 2009 registered in Czech republic. VICTOZA is used in therapy of type 2 diabetic patients with preserved endogenous insulin secretion, usually in combination with other peroral antidiabetic drugs or with basal insulin. VICTOZA is applied once a day subcutaneously. The characteristic antidiabetic effect with β cell protection is enhanced with supportive weight reduction effect. Positive cardiovascular influence is expected, however data from recent studies are not available at this time. In clinical practice, the mild upper dyspepsia after initiation of therapy is the most common side effect, usually subsiding in several days. Altogether, VICTOZA is a well tolerated antidiabetic medication decreasing glycosylated hemoglobin up to 15 mmol/l with minimal risk of hypoglycaemia.

Key words: diabetes mellitus type 2 – GLP1 analogue – incretine – liraglutide – Victoza

Victoza (liraglutid) představuje moderní antidiabetikum z okruhu inkretinové terapie

Jedná se o analog GLP1 (glukagon-like peptid 1) homologní z 97 % s nativní molekulou. Nativní GLP1 je fyziologicky produkován střevní sliznicí (především L-buňky distálního ilea a proximálního kolon) v odpověď na perorální příjem potravy (tzv. inkretinový efekt). Stimuluje produkci inzulinu (inkretinový efekt je zodpovědný za více než 50 % postprandiální produkce inzulinu). Účinek GLP1 je krátkodobý, v lidském organismu podléhá rychlé degradaci dipeptidylpeptidázou IV. typu (DPP4), $t_{1/2} = 2-3$ min [1]. Molekula liraglutidu je na rozdíl od nativního GLP1 rezistentní k DPP4, což umožnilo její terapeutické využití. Na trh byla Victoza uvedena roku 2009 jako druhý GLP1 analog, v České republice je dostupná od roku 2010.

Victoza je indikována a využívána v terapii dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu (se zachovalou endogenní produkcí inzulinu). Aplikuje se pod-

kožně; vzhledem k dlouhému biologickému poločasu ($t_{1/2} = 13$ hod) v 1 denní dávce. Iničiální dávka přípravku Victoza 0,6 mg/den alespoň po dobu 1 týdne je dále standardně navyšována k udržovací dávce 1,2 mg/den a v případě potřeby může být dále eskalována k dávce 1,8 mg/den. Z hlediska terapeutické indikace je možno přípravek Victoza kombinovat s perorálními antidiabetiky i bazálním inzulinem. Pro praxi je užitečné vědět, že Victoza patří k antidiabetikům s preskripčním omezením a v rámci úhradových kritérií ji lze preskribovat v režimu tzv. základní a zvýšené úhrady. Oba režimy platí pro pacienty léčené v kombinaci s metforminem nebo deriváty sulfonylurey nebo tiazolidindiony. Základní úhrada je uplatněna u pacientů, u nichž výše zmíněná perorální antidiabetika v maximálních tolerovaných dávkách po dobu alespoň 3 měsíců nevedla k dostatečné kompenzaci definované jako $HbA_{1c} < 60$ mmol/mol. Pokud pacient splňuje kritéria základní úhrady, a navíc trpí obezitou 2. stupně (BMI – body mass index > 35 kg/m²),

může využít zvýšené úhrady. Dlouhodobá preskripce v obou úhradových režimech je navíc podmíněna zlepšením kompenzace diabetu o 7–10 % HbA_{1c} v horizontu 6 měsíců [2].

Jaký efekt lze od přípravku Victoza očekávat a jak v klinické praxi vytypovat vhodného pacienta?

Základní je **efekt antidiabetický**. Spočívá především v posílení sekrece inzulinu (inkretinový efekt) a naopak potlačení produkce glukagonu. Victoza patří k tzv. non-prandiálním analogům, její hypoglykemizující efekt je tedy dominantně vyjádřen nalačno (v porovnání s prandiálními GLP1 analogy – lixisenatid, exenatid). Z dlouhodobého hlediska je velmi přínosný **pozitivní vliv liraglutidu na regeneraci B buněk**. I v kombinaci s inzulinem je při racionálně vedené terapii a uspokojivé spolupráci pacienta riziko hypoglykemie velmi nízké. Pokles glykovaného hemoglobinu se zařazením liraglutidu většinou nepřesahuje 15 mmol/mol.

Jak bylo zmíněno výše, přípravek Victoza v současné době využíváme u diabetiků se zachovalou endogenní sekrecí inzulinu. Jistým vodítkem pro nás může být délka trvání diabetu a charakter dosavadní terapie: u pacienta s déletrvajícím diabetem 2. typu spíše předpokládáme pokročilou poruchu sekrece inzulinu. Je však třeba zdůraznit, že tento přístup je pouze hrubým odhadem. Na našem pracovišti se opakovaně setkáváme s dobrým terapeutickým efektem GLP1 analog u vybraných pacientů s anamnézou předchozí několikaleté inzulinové terapie v intenzifikovaném režimu. Laboratorní ověření C-peptidu je tedy velmi vhodné, na našem pracovišti jej při pochybách běžně vyšetřujeme.

Efekt liraglutidu jako antidiabetika byl hodnocen známou sérií studií **LEAD 1–6** (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). V rámci těchto studií byl účinek přípravku Victoza porovnán s běžně užívanými perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, glitazony a další), bazální inzulinem i prandiálním GLP1 analogem (exenatid) [3–8].

Další, v klinické praxi velmi významný, je **podpurný efekt na redukci hmotnosti**. Victoza, podobně jako ostatní GLP1 analogy, snižuje chuť k jídlu na centrální úrovni, zároveň se na redukci kalorické nálože podílí zpomalené vyprazdňování žaludku typické pro GLP1 analogy. Druhý zmíněný účinek se u některých pacientů může při zahajování terapie projevit gastrointestinálním diskomfortem v podobě nauzey, bolesti břicha, gastroezofageálního refluxu atd. Na možnost těchto nežádoucích účinků, které ve většině případů bývají přechodného charakteru (několik dnů, týdnů), je třeba pacienta upozornit. Zpomalené vyprazdňování žaludku může mít vliv na vstřebání některých farmak – především gastrorezistentní farmaka (inhibitory protonové pumpy) a léky s nutností stálé terapeutické hladiny (antibiotika, warfarin), je proto vhodné užít je hodinu před nebo 4 hod po aplikaci GLP1 analogu. U přípravku Victoza je v porovnání s prandiálními

analogy zpomalené vyprazdňování žaludku méně vyjádřeno, s nežádoucím gastrointestinálním diskomfortem se proto setkáváme minimálně.

Míra redukce hmotnosti u pacientů léčených liraglutidem je velmi variabilní (většinou kolem 5 kg), jistě nepřekvapí, že úzce souvisí s kompliancí pacienta. Doporučujeme pacienta vždy upozornit, že se jedná pouze o pomocný prostředek k redukci hmotnosti posilující vlastní redukční úsilí, tedy dodržování dietních a režimových doporučení. V opačném případě může dojít k nesplněným očekáváním ze strany pacienta, a to i při zlepšení kompenzace diabetu. Není výjimkou, že pacienti celkově citlivěji reagují na změny hmotnosti v porovnání s kompenzací diabetu.

Efekt přípravku Victoza na **kardiovaskulární systém** je v současné době předmětem hodnocení sérií studií **LEADER** (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results). Výsledná data by měla být k dispozici na v průběhu roku 2016. Všeobecně je předpokládán spíše pozitivní vliv GLP1 analog na kardiovaskulární systém, podíl na snížení krevního tlaku a na úpravě lipidového spektra.

Přípravek Victoza nepodáváme pacientkám gravidním ani kojícím. Velmi opatrně též přistupujeme k pacientům trpícím závažným onemocněním střev či diabetickou gastroparézou. Podobně nejsou zkušenosti s užíváním liraglutidu u pacientů s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) [2]. Ačkoliv nejsou k dispozici přesvědčivá data potvrzující souvislosti GLP1 analog se zvýšeným rizikem pankreatitidy (mechanismus účinku od počátku vyvolával obavy) [9–12], v klinické praxi většinou liraglutid nepodáváme pacientům s anamnézou pankreatitidy. Podobně nebyla potvrzena obava ze zvýšené incidence neoplazie z parafolikulárních buněk štítné žlázy, odborná diskuse na toto téma však dosud nebyla zcela ukončena [13–15]. V současné klinické praxi nemá toto diskutované riziko vliv na indikaci terapie GLP1 analogy. Racionální je zvážit vhodnost terapie GLP1 analogy u vysoce rizikových pacientů (mnohočetná endokrinní neoplazie, familiární výskyt karcinomu štítné žlázy).

Co říci závěrem?

Victoza je moderní velmi dobře tolerované antidiabetikum ze skupiny inkretinových analog. V České republice je dostupná od roku 2010 a v současnosti je nejčastěji preskribovaným GLP1 analogem. Aplikuje se 1krát denně podkožně. Kromě antidiabetického efektu podporuje redukci hmotnosti a působí pozitivně na regeneraci B buněk. V brzké době jsou očekávána data z klinických studií hodnotících vliv na kardiovaskulární systém. Vhodným pacientem pro terapii přípravkem Victoza je diabetik 2. typu se zachovalou endogenní produkcí inzulinu; terapii indikujeme zejména u pacientů trpících současně nadváhou až obezitou.

Literatura

1. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87(4): 1409–1439.

2. SPC Victoza. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149309&tab=texts>>.
3. Marre M, Shaw J, Brandle M et al. Liraglutide, a once daily human GLP-1 analogue, added to sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26(3):268–278.
4. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo all in combination with metformin in type 2 diabetes: the LEAD-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 84–90.
5. Garber A, Henry R, Ratner R et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised 52-week, phase III double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2009; 37(9662): 473–481.
6. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidindione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1224–1230. Erratum in *Diabetes Care* 2010; 33(3): 692.
7. Russel JD, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2046–2055.
8. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised parallel-group, multinational, for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel. Group, multinational, open. Label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39–47.
9. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 428–433.
10. Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1 based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 453–455.
11. Butler PC, Matveyenko AV, Dry S et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia* 2010; 53(1): 1–6.
12. Thomsen RW, Pedersen L, Moller N et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 1089–1098.
13. Jung MJ, Kwon SK. Expression of glucagon-like peptide-1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic significance. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014; 29(4): 536–544.
14. Gier B, Butler PC, Lai CK et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 121–131.
15. Sun F, Yu K, Wu S et al. Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: a pairwise and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(3): 386–395.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

✉ alena.smahelova@fnhk.cz

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 29. 2. 2016

Přijato po recenzi 18. 3. 2016