

Sitagliptín – reprezentant novej skupiny farmák určených na liečbu diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.¹, MUDr. Vladimír Uličiansky²

¹ SchronerMED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia

² Via medica, s.r.o., Košice

Inhibícia enzýmu dipeptidyl peptidáza-4 (DPP-4) zabraňuje degradácii inkretínových hormónov – glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP-1), čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto hormónov a predĺženiu polčasu, s následným zvýšením postprandiálnej glukózou navodenej sekrécie inzulínu a k zníženiu postprandiálnych hladín glukagónu. V Slovenskej republike sú v súčasnosti schválené na použitie (registrované) dva inhibítory DPP-4: sitagliptín a vildagliptín. Ako prvý bol uvedený na slovenský trh sitagliptín v októbri 2007. Inhibítory DPP-4 sa podávajú perorálne. Podľa Európskej liekovej agentúry je sitagliptín indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu ako duálna perorálna liečba v kombinácii s: 1. metformínom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom, 2. derivátom sulfonylurey (SU) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke sulfonylureového antidiabetika, u ktorých metformín nie je vhodný pre kontraindikácie alebo intoleranciu, 3. tiazolidindiónom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou, u ktorých je vhodné použitie tiazolidindiónového antidiabetika. Možná je aj trojkombinačná liečba, čiže kombinácia sitagliptínu s metformínom a SU derivátom – ak diétne a režimové opatrenia plus dvojkombinácia týmito farmakami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie. Nežiaduce účinky sitagliptínu sú zriedkavé, zaznamenaná bola len mierne zvýšená incidencia nazofaryngitíd a infekcií horných dýchacích ciest. Má minimálny výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, vzhľadom na glukózodependentnú stimuláciu sekrécie inzulínu nevyvoláva hypoglykémie, nevedie k priberaniu na hmotnosti.

KLúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, sitagliptín, účinnosť, znášanlivosť.

Sitagliptine – representative of the new group of drugs indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Inhibition of the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) prevents degradation of incretin hormones (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] and glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP-1]), that leads to the increase of plasma level of these hormones and prolongation of half-life with following increase of postprandial glucose-dependent insulin secretion and decrease of postprandial glucagon level. At present, there are in Slovak Republic approved two DPP-4 inhibitors: sitagliptine and vildagliptine. The first DPP-4 inhibitor that was introduced to the market in the Slovak Republic in October 2007 was sitagliptin. DPP-4 inhibitors are administered orally. Sitagliptin is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus as dual therapy in combination with: 1. metformin, in patients with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of monotherapy with metformin, 2. a sulphonylurea, in patients with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of a sulphonylurea and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance, 3. a thiazolidindione, in patients with insufficient glycaemic control and for whom the use of a thiazolidindione is appropriate. Possible is also tripple combination – combination of sitagliptine with metformin and a sulphonylurea, in patients with insufficient glycaemic control of dual therapy with metformin and a sulphonylurea. Side effects of sitagliptine are rare, only slight increase of the nasopharyngitis and upper respiratory tract infections was reported. Gastrointestinal side effects in patients receiving sitagliptine are uncommon and regarding glucose-dependent stimulation of insulin secretion sitagliptine does not cause hypoglycemia and weight gain.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sitagliptine, efficacy, tolerability.

Via pract., 2010, 7 (4): 186–188

Úvod

Medzi **základné terapeutické intervencie pri diabetes mellitus (DM) 2. typu** patrí diéta, primeraná fyzická aktivita a farmakoterapia orálnymi antidiabetikami a substitučná liečba inzulínom. V súčasnosti je k dispozícii **široká paleta orálnych antidiabetických liekov** s rôznym mechanizmom účinku. Keďže inzulínová rezistencia (IR) a porucha sekrécie inzulínu sú najdôležitejšími patogenetickými mechanizmami, ktoré sa podieľajú na rozvoji DM 2. typu, doterajšie liečebné prístupy sa zamerali na ovplyvnenie zvyčajne jedného z týchto dvoch

hlavných mechanizmov. Z inzulínových senzitivizérov, ktorých primárnym cieľom je znížiť IR, sa v klinickej praxi najprv začali používať biguanidy (z nich sa v súčasnosti v klinickej praxi používa len metformín) a neskôr aj tiazolidindióny. Inzulínové sekretagógy – deriváty sulfonylurey (SU), deriváty meglitinidu, zosilňovače inkretínového účinku – terapeuticky ovplyvňujú druhý hlavný defekt DM 2. typu, t. j. poruchu sekrécie inzulínu (1).

Zosilňovače inkretínového účinku, ku ktorým patria (analógy glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a inhibítory dipeptidyl pepti-

dázy-4 (DPP-4/), označujeme ako **fyziológické inzulínové sekretagógy**, pretože sekréciu inzulínu stimulujú len v postprandiálnom období.

Inhibítory enzýmu DPP-4 tým, že blokujú tento enzým, zabraňujú degradácii inkretínových hormónov, t. j. GLP-1 a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP), čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto hormónov s následným zvýšením postprandiálnej glukózou navodenej sekrécie inzulínu a k zníženiu postprandiálnych hladín glukagónu. Inhibícia produkcie glukagónu vedie sekundárne k zníženiu hepatálnej glukone-

ogenézy (2, 3). Inhibítory DPP-4 sa podávajú perorálne. V Slovenskej republike (SR) sú v súčasnosti schválené na použitie (registrované) dva inhibítory DPP-4: sitagliptín a vildagliptín. **Sitagliptín** bol uvedený na slovenský trh ako prvý inhibítor DPP-4 v októbri 2007. V októbri 2008 prišiel do klinickej praxe v Slovenskej republike aj ďalší inhibítor DPP-4 – vildagliptín a jeho fixná kombinácia s metformínom. V apríli 2009 prišla na trh v SR aj **fixná kombinácia sitagliptínu s metformínom** (4, 5, 6, 7, 8).

Sitagliptín v klinických randomizovaných štúdiách

Takmer 4000 diabetikov 2. typu sa zúčastnilo doteraz publikovaných klinických štúdií so sitagliptínom. V registračných štúdiách III. fázy bol sitagliptín použitý jednak ako monoterapia a jednak ako prídavná liečbu k metformínu, resp. k pioglitazónu.

Raza spol. v 18-týždňov trvajúcej štúdií s 521 diabetikmi 2. typu, ktorí boli dovtedy nedostatočne kompenzovaní diétnymi a režimovými opatreniami, eventuálne boli nedostatočne liečení orálnymi antidiabetikami, ktoré boli vysadené počas očistovacej (wash – out periódy, zistili, že podávanie sitagliptínu v monoterapii v dávke 100 mg denne viedlo k štatisticky významnému zníženiu HbA1c o 0,6 % v porovnaní s placebom. U pacientov s východiskovou hladinou HbA1c \geq 9 % mal sitagliptín najvýraznejší účinok, došlo k poklesu HbA1c o 1,2 %. U pacientov liečených sitagliptínom v tejto štúdií došlo k zlepšeniu ukazovateľov funkcie β -buniek (HOMA-B, pomer proinzulín/inzulín). Nebola zaznamenaná vyššia incidencia hypoglykémii, ani gastrointestinálnych (GIT) nežiaducich účinkov v porovnaní s placebom. Sitagliptín mal v tejto štúdií neutrálny vplyv na telesnú hmotnosť. Efekt sitagliptínu bol lepší u pacientov, ktorí mali kratšie trvanie DM 2. typu pred nasadením štúdiovej liečby (9).

Aschner a spol. v 24-týždňovej štúdií so 741 diabetikmi 2. typu hodnotili účinnosť a bez-

pečnosť monoterapie sitagliptínom v dávkach 100 mg a 200 mg podávaných 1-krát denne v porovnaní s placebom. Sitagliptín v dávke 100 mg denne viedol k štatisticky významnému zníženiu HbA1c o 0,8 v porovnaní s placebom, po podávaní sitagliptínu v dávke 200 mg denne poklesol HbA1c o 0,9 % v porovnaní s placebom. Po liečbe sitagliptínom v dávke 100 mg denne sa postprandiálna glykémia znížila o 2,6 mmol/l, po dávke 200 mg o 3,0 mmol/l v porovnaní s placebom. Aj v tejto štúdií došlo k zlepšeniu ukazovateľov funkcie β - buniek, nebola zaznamenaná vyššia incidencia hypoglykémii a nedošlo k vzostupu telesnej hmotnosti pri liečbe sitagliptínom (10).

Cieľom štúdie **Charbonella a spol.** bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu 100 mg denne pridaného k liečbe metformínom, užívaného v dávke \geq 1500 mg denne v skupine 701 pacientov s DM 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Po 24 týždňoch liečby sitagliptínom pridaného k metformínu došlo k štatisticky významnému zníženiu HbA1c v priemere o 0,7 % v porovnaní s placebom. V tejto štúdií došlo tiež k zlepšeniu ukazovateľov funkcie β -buniek, nebolo zaznamenané zvýšené riziko hypoglykémii a vplyv na hmotnosť bol rovnaký ako v placebovom ramene (11).

Rosenstock a spol. v štúdií s 353 diabetikmi 2. typu sledovali efekt pridaného sitagliptínu 100 mg denne k pioglitazónu podávaného v dávke 30 alebo 45 mg denne. Po 24 týždňoch liečby pridaného sitagliptínu k pioglitazónu došlo k poklesu HbA1c o 0,7 % v porovnaní s placebom. Po liečbe sitagliptínom v tejto štúdií sa znížila koncentrácia proinzulínu v plazme, nebola zaznamenaná vyššia incidencia hypoglykémii v aktívnej skupine oproti placebovej vetve, vplyv na hmotnosť bol porovnateľný s placebom (12).

V postregistračnej 24-týždňov trvajúcej štúdií **Hermansena a spol.** sa zisťoval účinok pridaného sitagliptínu 100 mg denne k SU deri-

vátu – glimepiridu v dávke \geq 4 mg denne alebo ku kombinácii glimepirid/metformín. Pridanie sitagliptínu viedlo v celom súbore 441 diabetikov 2. typu k zníženiu HbA1c o 0,7 % v porovnaní s placebom. V podskupine 229 diabetikov 2. typu, kde sa sitagliptín pridal k východiskovej kombinácii metformín a glimepirid došlo k zníženiu HbA1c o 0,9 % v porovnaní s placebom (13).

Klinicky zaujímavé sú aj štúdie, kde sa ako komparátor k sitagliptínu nepoužilo placebo, ale nejaké iné orálne antidiabetikum. V 52-týždňovej štúdií Naucka a spol. sa porovnávala účinnosť sitagliptínu v dávke 100 mg denne s SU derivátom – glipizidom titrovaným do dávky 20 mg denne u 1 172 pacientov s DM 2. typu, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní monoterapiou metformínom. V obidvoch skupinách pacientov došlo k poklesu HbA1c o 0,7 %. Táto non-inferiorna štúdia potvrdila klinicky dobrú účinnosť sitagliptínu porovnateľnú s účinkom glipizidu s výhodou minimálneho rizika hypoglykémii a neutrálneho vplyvu na telesnú hmotnosť (14). V **tabuľke 1** je prehľad najdôležitejších klinických štúdií so sitagliptínom (účinok sitagliptínu v dávke 100 mg 1-krát denne).

Implikácie pre klinickú prax

Podľa Európskej liekovej agentúry EMEA (European Medicines Agency) je **sitagliptín (Januvia®), indikovaný** na liečbu diabetes mellitus 2. typu ako duálna perorálna liečba **v kombinácii s:**

- **metformínom** u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom;
- **SU derivátom** u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke sulfonylureového antidiabetika, u ktorých metformín nie je vhodný pre kontraindikácie alebo intoleranciu;
- **tiazolidindiónom** u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou, u ktorých

Tabuľka 1. Prehľad klinických štúdií so sitagliptínom (účinok sitagliptínu v dávke 100 mg 1-krát denne)

Štúdia	Raz et al. (9)	Aschner et al. (10)	Charbonnel et al. (11)	Rosenstock et al. (12)	Hermansen et al. (13)	Hermansen et al. (13)	Nauck et al. (14)
Počet pacientov	521	741	701	353	212	229	1172
Trvanie štúdie (v týždňoch)	24	24	24	24	24	24	52
Liečba na začiatku štúdie	–	–	metformín	pioglitazón	glimepirid	glimepirid + metformín	metformín
Komparátor	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	glipizid
Priemerná východisková hodnota HbA1c (%)	8,1	8,0	8,0	8,1	8,4	8,3	7,5
Priemerný pokles HbA1c oproti komparátorovi (%)	-0,6	-0,8	-0,7	-0,7	-0,6	-0,9	-0,7

je vhodné použitie tiazolidíndiónového antidiabetika.

Možná je aj **trojkombinačná liečba**, t. j. kombinácia sitagliptínu s metformínom a SU derivátom, ak diétne a režimové opatrenia plus dvojkombinácia týmito farmakami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Kontraindikovaný je u pacientov s precitlivosťou na sitagliptín alebo na niektorú z pomocných látok tohto prípravku. U detí do 18 roku sa jeho podávanie neodporúča. Počas tehotenstva a laktácie sa sitagliptín pre nedostatok adekvátnych údajov nesmie používať.

Odporúčané dávkovanie sitagliptínu je 100 mg perorálne v jednej dennej dávke podanej počas jedenia alebo mimo neho. Pri pridaní sitagliptínu do kombinácie s metformínom, eventuálne s tiazolidíndiónom sa dávkovanie úvodného prípravku nemení. U pacientov s miernym a stredne závažným hepatálnym poškodením a s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min.) nie je nutné upravovať dávku sitagliptínu. U pacientov so závažným zhoršením hepatálnej funkcie a pri výraznejšom poškodení funkcie obličiek sa sitagliptín neodporúča. U pacientov 65-ročných a starších nie je nutná úprava dávky, u pacientov 75-ročných a starších sú malé skúsenosti s liečbou sitagliptínom a preto je nutná zvýšená opatrnosť (5).

Plnohodnotný účinok sitagliptínu je viazaný na prítomnosť dostatočnej sekrécie vlastného GLP-1, a preto bude liečba týmto preparátom

pravdepodobne účinnejšia vo včasných fázach rozvoja DM 2. typu. Nežiaduce účinky sitagliptínu boli vo všetkých klinických štúdiách zriedkavé a porovnateľné s placebom. Zaznamenaná bola len mierne zvýšená incidencia nazofaryngitíd a infekcií horných dýchacích ciest. Má minimálny výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, vzhľadom na glukózodependentnú stimuláciu sekrécie inzulínu nevyvoláva hypoglykémie, ani nevedie k priberaniu na hmotnosti. Keďže enzým DPP-4 má tiež významnú úlohu v aktivácii T-lymfocytov (DPP-4 je identický s T-lymfocytárnym membránovým proteínom CD26/15/), inhibícia DPP-4 inhibítormi DPP-4, kde patrí aj sitagliptín, môže byť teoreticky spojená s negatívnym vplyvom na imunitný systém, avšak doterajšie klinické skúsenosti s týmito preparátmi tieto obavy nepotvrdzujú (20).

Literatúra

1. Tkáč I. Zosilnenie inkretínového účinku ako nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Interná med 2006; 12: 668–671.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696–1705.
3. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 2007; 30: 1335–1343.
4. Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. SchronerMED, s.r.o. 2008; 92 s.
5. Súhrn charakteristických vlastností lieku Januvia (sitagliptín), ŠÚKL, 2007.
6. Súhrn charakteristických vlastností lieku Galvus 50 mg tablety (vildagliptín), ŠÚKL, 2007.
7. Súhrn charakteristických vlastností lieku Eucreas (vildagliptín/metformín), ŠÚKL, 2007.

8. Súhrn charakteristických vlastností lieku Janumet (sitagliptín/metformín), ŠÚKL, 2008.

9. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 2564–2571.

10. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. For the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 2632–2637.

11. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. For the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006; 29: 2638–2643.

12. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. For the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Therap 2006; 28: 1556–1568.

13. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. For the Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes. Metab. 2007; 9: 1–13.

14. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. For the sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, compared with the sulfonyleurea glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Diabetes Obes. Metab. 2007; 9: 194–205.

15. Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA, et al. Type 2 diabetes therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. Biochem Biophys Acta, 2005; 1751: 33–44.

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED s.r.o., interná
a diabetologická ambulancia
Pod horou 53, 040 16 Košice
zbynek.schroner@pobox.sk



SLAIS - počítačový softvér pre lekárov a lekárnikov v SR

Objednávaci kupón

Meno/Spoločnosť

.....

Adresa.....

.....

IČO.....

IČ DPH.....

Tel.....

Email.....

Počet počítačov.....ks

Ceny uvádzame na www.slais.sk

**Objednávku pošlite
na adresu:**

BE TRADE spol. s r.o.

Röntgenova 14

851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na
www.slais.sk vyplnením
formulára

Podpis.....

Keby o ňom vedeli, hneď by ho chceli

Prvých 11 dôvodov prečo mám používať softvér SLAIS

- nepotrebujem trvalé pripojenie i na internet
- nie som závislý od rýchlosti internetu
- program vykonáva okamžitú selekciu liekov a všetko je v jednom okne PC monitoru +dáva možnosť zaradenia
- ako jediný analyzuje niekoľko kritérií súčasne (napr. účinná látka+ATC+úhrada)
- vidím interakcie účinnej látky v lieku s ďalšími účinnými látkami
- vidím ceny liekov v lekárni, úhrady ZP, doplatky pacienta/ZZ + dáva možnosť zaradenia podľa max/min hodnoty
- vidím všetky formy úhrad (I,S,N, A,V,.)
- vidím preskripciu, podmienky úhrad z VZP
- vidím všetky formy výdaje (Rp, Rx, VP...)
- vidím ceny liekov v lekárňach v ČR
- softvér sa ďalej dynamicky rozvíja, údaje aktualizuje 1/4-ročne, k nemu patrí aj príručka Manuál - lieky, registrované v SR