

Sitagliptin

*prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,
Interní klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha*

Mechanismus účinku a farmakodynamika

Inkretiny jsou polypeptidové hormony secernované střevními buňkami, které regulují homeostázu glukózy. Pro léčbu diabetu je nejdůležitějším inkretinem glukagon-like peptid 1 (GLP 1). Za bazálních podmínek je koncentrace GLP 1 v krvi relativně nízká, sekreci vyvolává až prandiální podnět. GLP 1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost beta-buněk, zlepšuje kvalitu i kvantitu sekrece inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Důležitým faktorem je, že účinek na sekreci inzulínu je tzv. **glukózo-dependenční**. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykemii.

U pacientů s diabetem 2. typu je typicky koncentrace GLP 1 snižena, nicméně jeho účinek je zachován. GLP 1 je degradován enzymem dipeptidyl peptidázou IV. Látky, které blokují aktivní místo uvedené aminopeptidázy, se nazývají inhibitory DPP-IV a jsou známy pod označením gliptiny. Vlastní účinek **sitagliptinu** spočívá v prodloužení biologického poločasu GLP 1 inhibicí jeho degradace. Akutním efektem je snížení glykémie nalačno i postprandiálně, zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu. Dalším významným efektem sitagliptinu je schopnost znovu nastavit normální citlivost beta-buněk ostrůvků, a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece.

Sitagliptin tak ovlivňuje glukózo-dependenční sekreci inzulínu. U zdravých osob nevede k hypoglykémii, u pacientů s diabetem nezvyšuje riziko hypoglykémie. V terapeutických dávkách blokuje DPP-IV po dobu 24 hodin. To vede k 2–3 násobnému zvýšení koncentrací aktivního GLP 1, snížení koncentrace glukagonu a zvýšení odezvy uvolnění inzulínu na sekreční podnět. Glukózo-dependenční mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku sulfonylurey, která zvyšuje sekreci inzulínu i při nízké koncentraci glukózy, a může tak u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii.

Klinické zkušenosti

Sitagliptin je představitelem nejnovějšího způsobu léčby diabetu 2. typu, která je založena na inkretinech. Tato léčba je velkým příslibem, neboť dle zatímních výsledků, je provázána vel-

mi malým rizikem nežádoucích účinků, riziko vzniku hypoglykémie (vyjma kombinace se sulfonylureou) je stejné jako po placebu. Klinické studie potvrzují dobrou efektivitu sitagliptinu v monoterapii i kombinované léčbě, účinnost je srovnatelná s potenciálem ostatních standardně používaných perorálních antidiabetik. Při léčbě v kombinaci s metforminem je konečně zlepšení kompenzace větší, než pouhý součet účinků obou látek samostatně. Metformin má k sitagliptinu **synergický efekt**, neboť metformin zvyšuje hladiny endogenního GLP 1, a to jak celkového, tak i aktivní složky.

Poslední uveřejněné výsledky ukazují dobrý efekt sitagliptinu použitého v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou. Z klinického pohledu je velmi významné, že sitagliptin na rozdíl od např. sulfonylurey nezvyšuje riziko hypoglykémie a má **váňově neutrální efekt**. Pokud je však sitagliptin přidán ke stávající terapii sulfonylureou, zlepšení kompenzace vede k jistému zvýšení rizika hypoglykémie, za které je ale zodpovědný účinek sulfonylurey. Při léčbě diabetu platí obecně, že se snižující se průměrnou hodnotou glykémie (resp. HbA1c) se zvyšuje riziko Hypoglykémie. Při snížení průměrné glykémie kombinovanou léčbou sitagliptinu se sulfonylureou je riziko hypoglykémie nutně zvýšeno, za toto zvýšení je však zodpovědný účinek vlastní sulfonylureovým preparátům. Sitagliptin přidáný ke glibepridu (ve výše uvedené studii) snížil významně průměrnou glykemii, proto se tyto nemocní dostali do vyššího rizika hypoglykémie ve srovnání s placebovou skupinou. Při okamžitém poklesu glykémie u těchto nemocných k normální hodnotě přestane sitagliptin účinkovat, nicméně efekt glibepridu - "tvrdého" inzulínového skretagoga, trvá dále. Vliv na hmotnost je prakticky neutrální, v některých studiích dokonce s tendencí snižování tělesné hmotnosti. Právě nežádoucí účinky často snižují compliance pacientů. Typické hypoglykémie po sulfonylureových preparátech inspirují nemocné k dojíždání, což vede ke zvyšování hmotnosti. Část potenciálu léčby se tak „spotřebuje“ na vyrovnání zvýšené inzulínové rezistence v důsledku přírůstku hmotnosti.

Nejvhodnější poloha sitagliptinu v klinické praxi se zdá následující: ideální lék druhé volby u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními a maximálně tolerovanou dávkou metforminu. Dále lék druhé volby k sulfonylureovým preparátům nebo glitazonům při nesnášenlivosti metforminu. Jako třetí lék do kombinace s metforminem a sulfonylureou při nedostatečném účinku režimových

opatření a dvojkombinace. Pro léčbu diabetu 2. typu v monoterapii je sitagliptin registrován pouze v USA. Speciální indikací může být situace, kdy u nemocných pacientů potřebujeme minimalizovat riziko hypoglykémie. **Sitagliptin nemá smysl podávat jako náhradu jiného perorálního antidiabetika, ale naopak, jako další zintenzivnění stávající léčby** (výjimkou může být náhrada sulfonylurey k zamezení hypoglykemií).

Účinek sitagliptinu se zvyšuje s horší kompenzací diabetu na začátku léčby. Právě tyto vlastnosti jej budou stavět na místo první volby, zejména u pacientů s diabetem 2. typu, který netrvá ještě dlouho.

Farmakokinetika

Absorpce: po perorálním podání 100 mg je sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem plazmatické koncentrace $T_{max} = 1$ až 4 hodiny, $C_{max} = 950$ nmol/l. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 87 %. Konzumace jídla nemá vliv na farmakokinetiku.

Metabolismus: sitagliptin se vylučuje převážně v nezměněné podobě močí (79 %). Přibližně 16 % se vylučuje ve formě metabolitů, nepředpokládá se přitom, že by přispívaly k účinku sitagliptinu.

U pacientů s mírnou renální nedostatečností nedošlo ke klinicky významnému vzestupu plazmatické koncentrace sitagliptinu. Přibližně dvojnásobné zvýšení hodnoty AUC sitagliptinu v plazmě bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou renální nedostatečností a přibližně čtyřnásobné zvýšení u pacientů s těžkou renální nedostatečností a u hemodialyzovaných pacientů s ESRD.

Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku nebo pomocné látky obsažené v přípravku.

Nežádoucí účinky

Běžné nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích neměly incidenci významně odlišnou od placeba.

Dávkování

100 mg sitagliptinu jednou denně per os. Zvyšování dávky nepřináší relevantní klinický efekt. Podle farmakokinetických studií není zapotřebí úprava dávky ve vztahu k body mass indexu, pohlaví, ani primárně podle věku.

Redakčně kráceno

Více klinických podrobností na
www.edukafarm.cz