



Sitagliptin – těsná kompenzace diabetu s nízkým rizikem hypoglykemie

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Z diabetologie se v poslední době stává multidisciplinární vědní obor, sahající od molekulární biochemie přes ambulantní praxi až k dlouhodobému klinickému výzkumu. To dokládá i rozsah nejnovějších diabetologických studií, které se v současnosti přibližují největším studiím kardiologickým.

Poznávání přesných molekulárních mechanismů, které v organismu regulují hladinu krevní glukózy, umožňuje využít v terapii fyziologické regulační mechanismy a posunout se tak blíže optimálnímu stavu, tj. co nejbližší k normálním hodnotám.

K nejnovějším způsobům léčby diabetu 2. typu patří využití inkretinového systému. Inkretiny jsou peptidové hormony secernované střevními buňkami na prandiální podnět. Úlohou inkretinů je ovlivňovat homeostázu glukózy. Po konzumaci potravy jejich hladina rychle stoupá a v organismu stimulují postprandiální sekreci inzulínu závislou na glykemii, potlačují sekreci glukagonu a zpomalují vyprazdňování žaludku. Z hlediska terapeutického využití pro léčbu diabetu je nejdůležitějším inkretinem glukagon-like peptid 1 (GLP-1), jehož hladiny jsou u pacientů s diabetem 2. typu typicky sníženy i po prandiálním podnětu.

Výjimečnou vlastností inkretinů je tzv. **glukózo-dependenční** účinek na sekreci inzulínu. Díky této vlastnosti se projevuje pouze při zvýšené glykemii, a při poklesu glykemie na normální hodnotu ustává. Při vnějším zásahu do tohoto systému je tak zachován fyziologický profil regulace hladiny glukózy a nedochází k hypoglykemii.

Vzhledem k velmi krátkému poločasu přirozených inkretinů (2–7 min) není možné jejich přímé terapeutické využití. Ovlivnit hladiny inkretinů však lze prostřednictvím inkretinových mimetik nebo inhibitorů jejich rozkladu. GLP-1 je degradován specifickou aminopeptidázou – dipeptidylpeptidázou IV (DPP-4). Látky, které blokují aktivní místo uvedené aminopeptidázy, se nazývají inhibitory DPP-4. Jejich představitelem jsou tzv. **gliptiny**. Blokádou aktivity DPP-IV blokují odbourávání GLP-1 a zvyšují tak plazmatické hladiny endogenního GLP-1.

Pro české pacienty je ze skupiny gliptinů v současné době dostupný **sitagliptin** v léčivém přípravku Januvia. Tento léčivý přípravek je na trhu od 1. 10. 2008 a existují už první zkušenosti z českých diabetologických pracovišť. Při této příležitosti byl 7. 11. 2008 v Corintia Towers Hotel Praha tento lék oficiálně uveden na trh.

Těsná kompenzace diabetu

Na tiskové konferenci a následném odborném sympoziu vystoupili jako hlavní přednášející prof. MUDr. Milan Kvapil, DrSc., předseda České diabetologické společnosti, a prof. MUDr. Zdeněk Rušavý z Diabetologického centra FN Plzeň.

Prof. MUDr. Milan Kvapil, DrSc., uvedl širší pohled na aktuální hodnocení kvality léčby a cílové parametry ve světle posledních velkých diabetologických studií. Studie ADVANCE prokázala, že snaha o těsnou kompenzaci je při zvolení správné léčebné strategie nejen bezpečná, ale také přínosná, neboť snižuje zejména riziko závažných mikrovaskulárních komplikací. Komplexní pohled na výsledky ze zastavené větve studie ACCORD ukázal, že za zvýšenou kardiovaskulární mortalitu nezodpovídá přímo těsná kompenzace glykemie, ale zvolený agresivní přístup, který byl pravděpodobně zdrojem častějších epizod hypoglykemií vážnějšího charakteru. Hypoglykemie je významný stresový podnět, může precipitovat akutní koronární ischemii a je prognostickým ukazatelem pro přežívání u akutního infarktu myokardu. Příznivý účinek snižování glykemie proto nesmí být zbytečně potlačen hrubým způsobem vedení léčby. Glukózo-dependenční účinek inkretinové regulace je tak velmi cennou možností

Glykemická paměť

Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý dále podpořil oprávněnost požadavků na těsnou kompenzaci diabetu nedávno zveřejněnými výsledky studie UKPDS. Velmi těsná kompenzace u pacientů s aterosklerózou nesnižuje sice přímo kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, ale snižuje výskyt vaskulárních komplikací a zpomaluje rychlost progresu nefropatie a neuropatie.

Právě na základě těchto studií byl revidován konsensus Americké a Evropské diabetologické společnosti pro léčbu diabetu 2. typu. Za cílovou hodnotu glykemie je nastavena hodnota HbA_{1c} pod 5,3 (IFCC).

Protože diabetes zkracuje předpokládanou dobu života v závislosti na věku první diagnózy, je vhodné začít agresivní léčbu zejména u mladších pacientů, i když jsou relativně dobře kompenzováni. Účinnost glykemické kontroly se projeví až s určitou latencí, ale příznivý účinek těsné kontroly glykemie přetrvává v čase (tzv. „glykemická paměť“). Velmi těsná kompenzace je výhodná zejména u pacientů s krátkým trváním diabetu, s hladinou HbA_{1c} blízkou 7% (DCCT), kteří doposud neprodělali infarkt myokardu.

První volbou terapie nadále zůstává změna životního stylu v kombinaci s metforminem, který prokazatelně snižuje u diabetiků kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Pokud není dosaženo cílových hodnot HbA_{1c}, je nutné rychle reagovat přidáním dalších antidiabetik nebo časným zahájením léčby inzulinem. Z výše uvedených rizik hypoglykemie je potřebné se zaměřit na léky, které nevyvolávají hypoglykemii (metformin, gliptiny, GLP-1, glitazony) nebo u nichž je riziko hypoglykemie nejnižší. Z hlediska vlivu tělesné hmotnosti na prognózu diabetu je potřeba se zaměřit na léky, které nevedou k vzestupu hmotnosti (metformin, gliptiny, GLP-1).

Postavení sitagliptinu

Jak se shodli oba přednášející, sitagliptin v kombinaci s metforminem představuje velmi účinný a bezpečný prostředek k dosažení optimální kompenzace diabetu podle nejnovějších standardů. Prezentované výsledky klinických studií dokumentují účinnost sitagliptinu srovnatelnou s ostatními p. o. antidiabetiky v monoterapii a významný synergický účinek s metforminem. Nepřítomnost nežádoucích účinků, minimální riziko hypoglykemie a negativní účinek na tělesnou hmotnost dále umožňují vyšší spokojenost pacienta a jeho významně zlepšenou celkovou compliance s předepsanou léčbou. V reálném ambulantním prostředí lze očekávat vyšší účinnost než podle údajů získaných od pacientů pod intenzivním dohledem ve studiích. Sitagliptin je tak představitelem nové terapie, založené na poznání patofyziologie diabetu 2. typu. Obecně se tato léčba jeví mnohem šetrnější a bezpečnější, a umožňuje tak dosáhnout mnohem těsnější kompenzace glykemie bez rizika nežádoucích hypoglykemických účinků.