

Sitagliptin v terapii diabetu

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
 Edukafarm, Praha

Diabetes mellitus 2. typu je nejběžnější metabolickou chorobou, má chronický a progresivní průběh a vede k závažným komplikacím. Pro úspěšnou kontrolu nemoci je často třeba použít kombinaci léčiv s odlišným mechanismem účinku. Proto je důležité rozšiřování nabídky antidiabetik o nové účinné látky. Mezi nová perorální antidiabetika patří sitagliptin, inhibitor enzymu dipeptidylpeptidázy-4, zástupce moderní skupiny léčiv – gliptinů. Sitagliptin (Januvia, MSD) snižuje glykémii mechanismem, který využívá fyziologické, pro organismus přirozené regulace a vyznačuje se i z těchto důvodů minimálním výskytem nežádoucích účinků.

Mechanismus účinku

Objev antidiabetického působení gliptinů vyšel z výzkumu funkce inkretinů – hormonů vylučovaných ve střevě v reakci na příjem potravy. Inkretiny, představované především glukagon-like peptidem (GLP-1), přispívají ke snížení glykemie podporou sekrece inzulínu, postprandiálním potlačením sekrece glukagonu a vlivem na evakuaci žaludku. Poločas inkretinů je krátký, protože jsou v organismu degradovány enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP-4). Sitagliptin blokuje tento enzym, a tím prodlužuje působení inkretinů, především GLP-1. Sekrece GLP-1 vzrůstá postprandiálně dvojnásobným mechanismem: neuroendokrinně a působením potravy přímo na buňky sliznice ve střevě. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu tím, že zvyšuje citlivost B-buněk a obnovuje první fázi sekrece inzulínu, a snižuje v hepatocytech výdej glukózy tím, že potlačuje sekreci glukagonu. K dalším účinkům GLP-1 patří snižování chuti k jídlu.

Sitagliptin tím, že blokádu degradujícího enzymu DPP-4 zvyšuje plazmatickou koncentraci GLP-1, prodlužuje působení tohoto inkretinu, a umožní tak dosažení všech jeho prospěšných účinků. Výsledkem je snížení glykemie obnovou citlivosti B-buněk pankreatu, zvýšením sekrece inzulínu a snížením tvorby glukózy v játrech následkem potlačení sekrece glukagonu. Sitagliptin blokuje aktivitu DPP-4 po dobu 24 hodin, což vede ke zvýšení koncentrace GLP-1 až na trojnásobek. Protože GLP-1 působí jen při zvýšené hladině glukózy, nesnižuje sitagliptin glykémii, je-li hladina glukózy normální. Sitagliptin tedy nezvyšuje riziko hypoglykemií. Protože GLP-1 snižuje i chuť k jídlu, sitagliptin svou podporou tohoto účinku působí proti zvyšování tělesné hmotnosti, a tím také snižuje kardiovaskulární riziko, což je u diabetiků velmi důležité. Sitagliptin je optimální látkou pro lékovou kombinaci s některými dalšími antidiabetiky, které mají odlišný mechanismus účinku.

Indikace, klinické studie

Sitagliptin je indikován u pacientů s diabetem 2. typu v kombinaci s metforminem, dále v kombinaci s derivátem sulfonylurey (pokud pacient metformin nesnáší), popřípadě v trojkombinaci metformin/sitagliptin/derivát sulfonylurey a v dvojkombinaci s thiazolidindionem.

Klinické studie prokázaly účinnost sitagliptinu srovnatelnou s jinými třídami perorálních antidiabetik, pokud jde o snižování glykemie a glykovaného hemoglobinu, při nižším výskytu nežádoucích účinků, tedy při vysoké bezpečnosti. Významná je také tendence ke snížení hmotnosti, charakteristická pro pacienty léčené sitagliptinem. Tyto výsledky byly potvrzeny i v dosavadní klinické praxi. V klinických studiích byl například prokázán při monoterapii sitagliptinem pokles glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v průměru o 0,6–1,2% oproti placebu v závislosti na výchozí hladině HbA_{1c} , terapie vedla ke snížení hmotnosti pacientů, závažné nežádoucí příhody se při léčbě sitagliptinem nevyskytly.

Srovnání s jinými antidiabetiky dokládá např. studie, která porovnávala účinek sitagliptinu s glipizidem. Snížení HbA_{1c} bylo podobné, ale léčba glipizidem vedla k výrazně vyššímu výskytu hypoglykemií než podávání sitagliptinu. Glipizid vedl ke zvýšení tělesné hmotnosti v průměru o 1,1 kg, zatímco ve skupině sitagliptinu se hmotnost snížila o 1,5 kg.

Kombinace s metforminem

Jak ukázaly klinické studie, velice výhodná je kombinace sitagliptin/metformin. Potvrdila to 104týdenní studie, v níž bylo dosaženo při podávání kombinace velmi výrazného snížení HbA_{1c} nejen oproti placebu (pokles o 2,07%), ale i oproti monoterapii jednotlivými složkami. Léčba kombinací byla dobře snášena. Účinek metforminu je k účinku sitagliptinu nejen komplementární (léčiva se vzájemně doplňují, například metformin zvyšuje

šuje hladinu endogenního GLP-1 a sitagliptin prodlužuje jeho poločas blokádu DPP-4), ale působení obou léčiv v kombinaci je synergické – při jejich souběžném podávání je diabetes lépe kompenzován, než by se dalo předpokládat ze samostatného účinku jednotlivých léčiv. Proto je v indikovaných případech výhodné podávání fixní kombinace sitagliptin/metformin (Janumet, MSD). Tento přípravek je indikován u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kontrolovaným při monoterapii metforminem nebo pro pacienty úspěšně léčené metforminem a sitagliptinem v oddělených formách. Přípravek je možno také kombinovat s deriváty sulfonylurey (jako trojkombinaci) u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při léčbě kombinací metforminu s derivátem sulfonylurey.

Výhodou fixní kombinace sitagliptin/metformin je vyšší pohodlí pacienta při užívání léku a z toho vyplývající lepší compliance, a tím i dokonalejší kontrola diabetu oproti podávání obou léčiv odděleně. Tato léková kombinace se vyznačuje kromě účinnosti v regulaci glykemie i vysokou bezpečností (mj. nezvyšuje riziko hypoglykemických stavů), přínosem je i skutečnost, že nevede u diabetiků ke zvyšování tělesné hmotnosti, ale spíše k jejímu snižování, což má značný význam při omezování kardiovaskulárního rizika.

Literatura

Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733–45.

Kvapil M. Sitagliptin. *Farmakoterapie* 2008;4:279–282.

Kvapil M. Fixní kombinace sitagliptinu s metforminem. *Farmakoterapie* 2009;5:395–399.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.

Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537–550.

Další literatura u autora.