

# Sitagliptin a riziko pankreatitidy: srovnání s jinými antidiabetiky

**MUDr. Pavel Kostiuk, CS.c.**  
**EdukaFarm, Praha**

*Sitagliptin je zástupcem skupiny perorálních antidiabetik, založených na inkretinovém principu. Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami, které regulují homeostázu glukózy. Pro léčbu diabetu je nejdůležitějším inkretinem glukagon-like peptid 1 (GLP-1), který zvyšuje citlivost beta-buněk pankreatu, zlepšuje kvalitu i kvantitu sekrece inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Tento peptid je degradován enzymem dipeptidylpeptidázou IV (DPP-IV).*

## Charakteristika sitagliptinu

Látky, které blokují aktivní místo tohoto enzymu, se označují jako inhibitory DPP-IV (gliptiny).<sup>1</sup> Do této skupiny patří i sitagliptin. Účinek sitagliptinu je založen na prodloužení biologického poločasu GLP-1 inhibicí jeho degradace. Výsledkem je stimulace inzulínové sekrece a inhibice sekrece glukagonu s následným poklesem hladiny glukózy a zlepšením kontroly glykémie u pacientů s diabetem 2. typu. Sitagliptin je indikován pro monoterapii diabetem mellitus 2. typu jako lék druhé volby tam, kde nelze použít metformin. V dvojkombinaci jej lze podávat společně s metforminem. U pacientů, u kterých nemůže být používán metformin, je možno sitagliptin kombinovat se sulfonylureou nebo thiazolidindionem, lze jej užívat i v trojkombinaci se sulfonylureou a metforminem nebo s thiazolidindionem a metforminem, popřípadě s inzulínem. Sitagliptin je charakterizován minimálním rizikem vzniku hypoglykémie. Při jeho užívání nedochází ke zvyšování hmotnosti, spíše vede k mírné redukci hmotnosti.<sup>2</sup> Mezi nežádoucí účinky sitagliptinu patří gastrointestinální poruchy (např. nauzea, průjem), bolest hlavy a periferní edém, infekce horních cest dýchacích, mohou se vyskytnout reakce přecitlivělosti.

V září 2009 zveřejnila léková agentura Spojených států FDA (US Food and Drug Administration) informaci o zvýšeném počtu hlášených pankreatitid u pacientů léčených přípravky s obsahem sitagliptinu (monokomponentní Januvia, a kombinace s metforminem Janumet). Od uvedení těchto přípravků na trh v USA v říjnu 2006 do února 2009 zde bylo hlášeno u léčených pacientů 88 případů akutní pankreatitidy. Na základě těchto informací bylo v USA doplněno do dokumentace přípravků s obsahem sitagliptinu upozornění na riziko pankreatitidy a doporučení lékařům, aby po zahájení léčby sledovali možné příznaky pankreatitidy a aby léčba byla zvláště pečlivě zvažována u pacientů s anamnézou předchozí pankreatitidy. V Evropské unii byla informace o riziku

pankreatitidy přidána do souhrnu údajů o přípravku v roce 2009.

## Výskyt pankreatitidy při léčbě perorálními antidiabetiky: studie

Nakolik je vztah mezi užíváním sitagliptinu a rizikem akutní pankreatitidy příčinný, není jasné, protože je známo, že diabetes mellitus 2. typu je sám o sobě faktorem zvyšujícím riziko pankreatitidy.<sup>3</sup> V této souvislosti jsou zajímavé výsledky studie, publikované v roce 2009 v časopise *Current Medical Research and Opinion*.<sup>4</sup> Ve studii byl sledován výskyt akutní pankreatitidy u pacientů s diabetem 2. typu léčených novějšími antidiabetiky založenými na inkretinovém principu (sitagliptinem nebo exenatidem – agonistou receptoru pro GLP-1) a porovnán s výskytem pankreatitidy u diabetiků léčených klasickými antidiabetiky (derivátem biguanidu metforminem a derivátem sulfonylurey glibenklamidem – glyburidem). Zařazení pacientů léčených exenatidem do této studie sledující výskyt pankreatitidy bylo motivováno (obdobně jako u sitagliptinu) hlášením výskytu akutní pankreatitidy u některých pacientů léčených tímto léčivem.

Pro účely této srovnávací studie byly z rozsáhlé databáze klientů zdravotních pojišťoven v USA sestaveny velké skupiny pacientů s diabetem 2. typu léčených sitagliptinem (16 276 pacientů) a exenatidem (27 996 pacientů) a srovnatelné početné skupiny pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem nebo glibenklamidem (16 281 ve srovnávací skupině k sitagliptinu a 27 983 pacientů ve srovnávací skupině k exenatidu). Každá ze skupin pacientů léčených inkretinovými antidiabetiky byla tedy porovnávána se separátní skupinou pacientů léčených tradičními antidiabetiky. Struktura srovnávaných skupin byla vždy obdobná, pokud jde o demografické charakteristiky pacientů, povahu jejich základního onemocnění, přidružené choroby a jejich léčbu v průběhu 6 měsíců před zařazením do studie,

míru adherence k terapii, míru compliance apod. Hlavním sledovaným parametrem byl výskyt akutní pankreatitidy, definovaný jako hospitalizace pacienta primárně spojená s touto diagnózou.

Výsledky ukázaly, že ve skupině sitagliptinu se vyskytla akutní pankreatitida u 19 osob z celkového počtu 16 276 pacientů, stejně jako ve srovnávací skupině léčené metforminem nebo glibenklamidem (výskyt akutní pankreatitidy u 19 osob z 16 3281 pacientů). Absolutní riziko vzniku akutní pankreatitidy v obou skupinách činilo 0,12, relativní riziko bylo rovněž při léčbě sitagliptinem a ve srovnávací skupině stejné – odpovídalo hodnotě 1,0 (95% interval spolehlivosti [CI] při léčbě sitagliptinem: 0,5–2,0). U exenatidu byly výsledky při statistickém hodnocení obdobné: akutní pankreatitida vznikla u 37 z 27 996 pacientů (ve srovnávací skupině u 36 z 27 983), což odpovídá absolutnímu riziku u obou skupin 0,13, relativnímu riziku 1,0 (95% CI při léčbě exenatidem: 0,6–1,7).

Jak konstatují autoři studie, z výsledků studie nevyplývá, že by riziko vzniku akutní pankreatitidy bylo při léčbě sitagliptinem a exenatidem větší než při aplikaci srovnávaných antidiabetik metforminu a glibenklamidu. Při hodnocení výsledků studie je třeba brát v úvahu určitá specifika použitých metod (např. data byla získána z administrativní databáze zdravotních pojišťoven, výskyt akutní pankreatitidy byl definován jako hospitalizace pro toto onemocnění).

Vrátíme-li se k aktuální otázce rizika akutní pankreatitidy při léčbě sitagliptinem, výsledky uvedené studie naznačují, že toto riziko je u všech uvedených antidiabetik srovnatelné. Lékaři by měli pacienty léčené sitagliptinem (obdobně jako u ostatních perorálních antidiabetik) informovat o příznacích tohoto onemocnění s tím, že jejich výskyt je třeba ošetřujícímu lékaři bezprostředně oznámit. Léčba tímto antidiabetikem by měla být zvláště pečlivě zvažována u pacientů s anamnézou předchozí pankreatitidy.

## Literatura

1. 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.
2. Ahrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010;3:31–41.
3. Sitagliptin a riziko pankreatitidy. *Farmakoterapeutické informace* 2010(3):4.
4. Dore DD, Seeger JG, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019–1027.

## Další literatura u autora