

SITAGLIPTIN A RIZIKO PANKREATITIDY: SROVNÁNÍ S JINÝMI ANTIDIABETIKY

CHARAKTERISTIKA SITAGLIPTINU

Látky, které blokují aktivní místo tohoto enzymu, se označují jako inhibitory DPP-IV (gliptiny).¹ Do této skupiny patří i sitagliptin. Účinek sitagliptinu je založen na prodloužení biologického poločasu GLP-1 inhibicí jeho degradace. Výsledkem je stimulace inzulinové sekrece a inhibice sekrece glukagonu s následným poklesem hladiny glukózy a zlepšením kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu. Sitagliptin je indikován pro monoterapii diabetes 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 inzulinem. Sitagliptin je charakterizován minimálním rizikem vzniku hypoglykemie. Při jeho užívání nedochází ke zvyšování hmotnosti, spíše vede k mírné redukci hmotnosti.² 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

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Sitagliptin je zástupcem skupiny perorálních antidiabetik, založených na inkretinovém principu. Inkretiny jsou hormony secerované 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 inzulinu a snižuje sekreci glukagonu.

Tento peptid je degradován enzymem dipeptidylpeptidázou IV (DPP-IV).

pankreatitidy.³ V této souvislosti jsou zajímavé výsledky studie, publikované v roce 2009 v časopise *Current Medical Research and Opinion*.⁴ 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 porovnáván 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 srovnatelně 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 ošetřujícím lékaři bezprostředně oznámit. Léčba tímto antidiabetikem by měla být zvláště pečlivě zvažována u pacientů s anamnézou předchozí pankreatitidy.

Literatura

- 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.
- 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.
- Sitagliptin a riziko pankreatitidy. *Farmakoterapeutické informace* 2010(3):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