

EVIDENCE BASED MEDICINE

MEDYCYNA FAKTÓW

REPRINT

Reprint z Vol. 15/Nr 4(57)/2022

SITAGLIPTYNA

i jej miejsce we współczesnym
leczeniu cukrzycy typu 2

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida



SITAGLIPTYNA I JEJ MIEJSCE WE WSPÓŁCZESNYM LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

SITAGLIPTIN AND ITS POSITION IN CONTEMPORARY MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

STRESZCZENIE

Inhibitory DPP-4 są lekami doustnymi stosowanymi w terapii cukrzycy typu 2. Poprawiają wyrównanie cukrzycy, zmniejszając odsetek HbA_{1c} bez ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Są bardzo dobrze tolerowane i wykazują długotrwałą skuteczność. Sitagliptyna jest najpowszechniej stosowanym lekiem z tej klasy i wykazała bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w badaniu TECOS.

Słowa kluczowe: sitagliptyna, inhibitor DPP-4, inkretyny, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

DPP-4 inhibitors are class of oral agents registered for management of type 2 diabetes mellitus. They improve glucose control by decreasing HbA_{1c} without risk of hypoglycaemia as well as weight gain. They are well tolerated and demonstrate durability. Sitagliptin is the most commonly used agent of the class and its cardiovascular safety profile was demonstrated in TECOS trial.

Key words: sitagliptin, DPP-4 inhibitors, incretins, type 2 diabetes mellitus

Do niedawna możliwości leczenia cukrzycy typu 2 z użyciem leków doustnych ograniczały się do zaledwie kilku grup leków, z czego znakomita większość pacjentów przyjmowała metforminę oraz pochodne sulfonilomocznika. Postęp ostatnich kilkunastu lat, rozpowszechnienie nowych grup leków i zmniejszenie kosztów terapii po-

zwalają na stosowanie najlepszych metod u coraz szerszego grona pacjentów. Stawia to lekarzy prowadzących terapię cukrzycy typu 2 przed wyborem, który z nowych doustnych leków przeciwcukrzycowych powinni zastosować i jakie aspekty należy mieć na względzie przy podejmowaniu tej decyzji, indywidualizując leczenie.

Obecnie w Polsce zwiększa się dostępność inhibitorów DPP-4, które z pewnością będą chętnie stosowane w farmakoterapii pacjentów z cukrzycą typu 2. Inhibitory DPP-4 (tzw. gliptyny) działają w oparciu o wpływ na mechanizm inkretynowy. Efekt ten cechuje się silniejszą stymulacją do wydzielania insuliny przez glukozę podaną drogą dojelitową w porównaniu z glukozą podaną dożylnie. Niniejszy mechanizm ma dominujący wpływ na insulinemię poposiłkową. Zjawisko to jest zaburzone w cukrzycy typu 2, co skutkuje podwyższonymi wartościami glikemii. Hormonami, które odpowiadają za prawidłowe działanie tego mechanizmu, są tzw. inkretyny, syntetyzowane w odpowiedzi na glukozę przez komórki jelit: glukagonopodobny peptyd typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*), dawniej zwany żołądkowym peptydem hamującym. Działają one na wiele narządów organizmu, czego efektami są m.in.: wzrost poczucia sytości, spadek apetytu, zmniejszenie sekrecji glukagonu, wzrost sekrecji insuliny oraz spowolnienie opróżniania żołądka i zwiększenie insulinowrażliwości tkanek obwodowych. GLP-1 jest rozkładany przez dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*), co skutkuje krótkim czasem jego półtrwania. Inhibitory DPP-4,

poprzez hamowanie działania tego enzymu, przyczyniają się do wzrostu stężenia GLP-1, pozwalając na zbliżenie się jego stężenia do fizjologicznych poziomów i odtworzenie prawidłowych mechanizmów w odpowiedzi na przyjęcie pokarmu drogą doustną. Do przedstawicieli tej grupy leków zaliczamy takie cząsteczki, jak: najwcześniej wprowadzona i najlepiej przebadana sitagliptyna, a także saksagliptyna, wildagliptyna, linagliptyna, alogliptyna [1]. W wyniku działania inhibitorów DPP-4 dochodzi do:

- redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) o 0,5–1,0% w zależności od wyjściowej wartości HbA_{1c}
- obniżenia stężenia glukozy – zarówno na czczo, jak i poposiłkowej.
- zwiększenia liczby pacjentów osiągających docelowe wartości HbA_{1c} .

Ponadto w trakcie stosowania inhibitorów DPP-4 obserwuje się poprawę profilu lipidowego chorych w postaci wzrostu stężenia cholesterolu HDL oraz obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego, LDL oraz triglicerydów. Obserwowano również obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, efektu tego nie potwierdzono jednak wielośrodkowymi badaniami [2].

Jednocześnie jest to jedna z najlepiej tolerowanych przez pacjentów grup leków przeciwhiperlikemicznych, niewykazująca niemal żadnych działań niepożądanych. Stosowanie gliptyn nie powoduje ryzyka hipoglikemii i są one obojętne dla masy ciała, a nawet w niektórych przypadkach sprzyjają jej zmniejszeniu.

Najwcześniej zarejestrowanym (w 2006 r.) i najdłużej stosowanym lekiem tej klasy, jak wspomniano wyżej, jest sitagliptyna. Niewątpliwa zaleta jej stosowania to łatwość dawkowania, bowiem lek ten podaje się raz dziennie doustnie w dawce 100 mg, niezależnie od posiłku. Dawkowanie nie wymaga stopniowej intensyfikacji ani korekty w zależności od glikemii. Cząsteczka sitagliptyny to pochodna cyjanopirydyny i należy ona do związków peptydomimetycznych. Okres jej półtrwania wynosi 8–24 h. Ma duży potencjał hamowania enzymu DPP-4 – maksymalnie 97%. Jest nieznacznie metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki w 80% w postaci niezmienionej. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. U chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) dawka sitagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę. U pacjentów z niższymi wartościami eGFR i dializowanych dawkę trzeba ponownie zredukować do 25 mg/24 h [1].

Inhibitory DPP-4 według zalecenia amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) z 2008 r. zostały przebadane pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (CVOT, *Cardiovascular Outcome Trials*). W 2015 r. na łamach „New England Journal of

Medicine” ukazały się wyniki randomizowanego badania klinicznego TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), w którym porównywano sitagliptynę z placebo w aspekcie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Badaniem objęto grupę ponad 14 600 chorych z cukrzycą typu 2 i ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, a interwencja trwała średnio 3 lata. Pierwotny złożony punkt końcowy w postaci MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*), obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem, wystąpił równie często w ramieniu z sitagliptyną, jak z placebo (HR 1,0; 95% CI 0,83–1,20; $p = 0,98$), co dowodziło bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego sitagliptyny [3, 4]. Co więcej, sitagliptyna nie zwiększała ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jak stało się w przypadku saksagliptyny w badaniu SAVOR-TIMI [5].

Ponadto sitagliptyna wyraźnie opóźniła konieczność zastosowania insulinoterapii u pacjentów biorących udział w badaniu (HR 0,70; 95% CI 0,63–0,79; $p < 0,001$).

Obecne wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych podobnie pozycjonują inhibitory DPP-4 w aktualnym algorytmie terapii cukrzycy typu 2. Tegoroczne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wskazują na zastosowanie gliptyn w następujących sytuacjach klinicznych:

- w rozpoczynaniu terapii cukrzycy typu 2 – w przypadku nietolerancji metforminy lub występowaniu przeciwwskazań do jej stosowania
- w przypadku konieczności intensyfikacji terapii – jako kolejny (drugi lub trzeci) lek u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i/lub innymi doustnymi lekami przeciwhiperlikemicznymi [6].

W omawianych wytycznych gliptyny preferowane są ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii, co odróżnia je od pochodnych sulfonilomocznika. Z uwagi na mechanizm działania, który zabezpiecza przed wystąpieniem niedocukrzeń, gliptyny określane są niekiedy jako „leki inteligentne”. Podkreśla się również ich obojętny wpływ na masę ciała, znakomitą tolerancję, bezpieczeństwo i wygodę stosowania zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza.

Inhibitory DPP-4, na czele z najdłużej stosowaną i najlepiej przebadaną sitagliptyną, stanowią istotną grupę leków przeciwhiperlikemicznych, które znajdują zastosowanie w szerokiej grupie pacjentów i są niedostatecznie często stosowane w codziennej praktyce klinicznej. Wobec zwiększenia dostępności na rynku polskim przystępnych ekonomicznie preparatów sitagliptyny i jej jednotabletkowego połączenia z metforminą należy zwrócić uwagę na możliwość ich powszechniejszego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1
20-081 Lublin, ul. Staszica 16
e-mail: grzegorzdzida@umlub.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 501-14. <http://doi.org/10.1007/BF03261927>.
2. Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017; 77: 209-24. <http://doi.org/10.1007/s40265-016-0686-9>.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-42. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
4. Ou SM, Shih CJ, Chao PW et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 663-72. <http://doi.org/10.7326/M15-0308>.
5. Kaneko M, Narukawa M. Meta-Analysis of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Use and Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 171-82. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.012>.
6. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S et al. 2022 Guidelines on the Management of Patients with Diabetes. A Position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes.* 2022; 2: 1-134.

KOMENTARZ

dr. hab. n. med. Jarosław Woroń, specjalista farmakologii klinicznej^{1,2}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Poradnia Farmakologii Klinicznej

DLACZEGO SITAGLIPTYNA TO SZCZEGÓLNY LEK W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2?

Wybór leku w terapii cukrzycy typu 2 powinien być zawsze indywidualizowany. Konieczność ta wynika z faktu, że w praktyce spotykamy się z coraz większą populacją pacjentów, u których cukrzyca współistnieje z innymi chorobami, a wielochorobowość jest jednym z istotniejszych czynników ryzyka występowania powikłań o różnym obrazie klinicznym. Wielochorobowość w istotny sposób może niekorzystnie modyfikować działanie leków stosowanych w cukrzycy i dlatego też dostępność nowych leków dla pacjentów z cukrzycą jest jednym z elementów postępu w zakresie terapii tej choroby cywilizacyjnej. Jedną z grup leków o zwiększonej dostępności, z których może korzystać lekarz leczący pacjenta z cukrzycą, to gliptyny. To leki bardzo szczególne z uwagi nie tylko na swój mechanizm działania, ale także tolerancję oraz profil bezpieczeństwa, który je charakteryzuje. Warto zwrócić uwagę, że aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wskazują na zastosowanie gliptyn w dwóch sytuacjach klinicznych: w rozpoczynaniu terapii cukrzycy typu 2 – w przypadku nietolerancji metforminy lub występowaniu przeciwwskazań do jej stosowania oraz w przypadku konieczności intensyfikacji terapii – jako kolejnych leków u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i/lub inhibitorem SGLT-2. W omawianych wytycznych preferencja poszczególnych innych leków w stosunku do gliptyn jest uzależniona od czynników takich jak występowanie chorób sercowo-naczyniowych i ich czynników ryzyka, obecność nadwagi lub otyłości czy skłonności do hipoglikemii. Szczególne miejsce gliptyny mają w leczeniu pacjentów w populacji geriatrycznej, z często współwystępującym zespołem kruchości, co znacząco może zwiększać ryzyko występowania powikłań po innych grupach leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Nadzwyczaj istotnym problemem w tej populacji może być ryzyko upadków, które hipoglikemia jako niepożądane działanie leków w niekorzystny sposób modyfikuje. W tej grupie chorych zaleca się preparaty podawane raz na dobę, w formie do-

ustnej, cechujące się dobrą tolerancją i niskim ryzykiem hipoglikemii – są to cechy wprost opisujące działanie gliptyn. Zaleca się, aby u pacjentów w wieku podeszłym stosować w I linii leczenia metforminę, a w przypadku jej nietolerancji lub nieskuteczności uzupełniać leczenie właśnie o inhibitory DPP-4 jako II linię terapii, można także łączyć sitagliptynę z metforminą; obydwa leki są dostępne w postaci produktu złożonego. Sitagliptyna jest lekiem szczególnym w grupie gliptyn. Wynika to z wielu jej cech, a w szczególności:

- mechanizmu działania leku oraz efektu antyhiperglikemicznego, a także poprawy profilu lipidowego, co jest istotnym elementem terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2
- braku ryzyka wystąpienia hipoglikemii, które może być istotnym działaniem niepożądanym po innych lekach stosowanych w terapii cukrzycy, w szczególności po pochodnych sulfonilomocznika
- sitagliptyna może stanowić lek z wyboru, w przypadku gdy pochodne sulfonilomocznika indukują działania niepożądane lub ryzyko wystąpienia tych działań, np. hipoglikemii, jest duże
- sitagliptyna wykazuje optymalną skuteczność hamowania DPP-4
- sitagliptyna charakteryzuje się najwyższą biodostępnością z przewodu pokarmowego, która wynosi 87%
- sitagliptyna jest podawana raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku, co znacząco poprawia zdyscyplinowanie pacjenta w farmakoterapii cukrzycy oraz poprawia wyniki leczenia
- sitagliptyna wykazuje zjawisko synergizmu hiperaddycyjnego z metforminą, co w praktyce oznacza potencjalizację działania sitagliptyny i metforminy
- sitagliptynę charakteryzuje niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami stosowanymi w politerapii, a co więcej – sitagliptyna poprzez działanie antyhiperglikemiczne może ograniczać efekty niepożądane innych jednocześnie stosowanych leków u pacjenta z wielochorobowością.