

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4

MUDr. Marcela Szabó

Diabetologická ambulance, Poliklinika Barrandov, Praha

Buňky tenkého střeva produkují dva hormony patřící do inkretinového systému – glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP). Jejich sekrece stoupá především postprandiálně. U diabetiků 2. typu byl prokázán snížený postprandiální vzestup GLP-1 a snížená citlivost beta-buněk pankreatu na účinky GLP-1 a GIP ve srovnání s jedinci bez diabetu. Na nedostatečném efektu inkretinů i při vysoké hladině glukózy se u DM 2. typu podílí také enzym dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4), který inkretiny rychle degraduje.

Clíčová slova: glukagon-like peptid 1, gastrický inhibiční polypeptid, dipeptidyl peptidáza 4, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4.

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

The cells of the small intestine produce two hormones belonging to the incretin system – glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP). Their secretion increases mainly postprandially. Reduced postprandial increase in GLP-1 and reduced sensitivity of pancreatic beta cells to the effects of GLP-1 and GIP have been demonstrated in type 2 diabetics in comparison with non-diabetic individuals. In type 2 diabetes mellitus, the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) known to rapidly degrade incretins also contributes to the insufficient effect of incretins even when the glucose level is high.

Key words: glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory polypeptide, dipeptidyl peptidase-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Interní Med. 2013; 15(2): 49–50

Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému jsou možné dva – jednak zvýšení hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 a dále restituce účinků GLP-1 podáváním GLP-1 agonistů. V České republice jsou dostupné obě skupiny léků s výše popsanými rozdílnými mechanismy účinku. Jedná se o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 a agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1. Tento článek je věnován DPP-4 inhibitorům.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4, zvané též gliptiny, vedou ke kompetitivní inhibici aktivního místa na DPP-4, která je reverzibilní. Inhibují degradaci glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a tím prodlužují dobu jeho účinku. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu v beta-buňce a snižuje sekreci glukagonu – snížení glykémie je pak důsledkem obou těchto procesů. Tím inhibitory DPP-4 ovlivňují jak glykémii nalačno, tak postprandiálně. Pokles glykémie nalačno je způsoben zejména ovlivněním sekrece glukagonu, která má za důsledek snížení glukoneogeneze v játrech. Snížení glykémie postprandiální je kombinací efektu na beta-buňku (zvýšení citlivosti beta-buněk a tím obnovení první fáze sekrece inzulínu) a snížení postprandiální sekrece glukagonu. Tímto mechanismem gliptiny jako první perorální antidiabetika (PAD) zpomalují postupné zhoršování sekreční funkce beta-buňky, které do- savaďní PAD podstatně neovlivňovala. A právě úbytek funkčních beta-buněk apoptózou je důvodem postupné progresy diabetu 2. typu. Gliptiny působí pouze při hyperglykémii – ni-

koli při normoglykémii, proto v monoterapii nevedou k hypoglykemiím (1).

Ze skupiny inhibitorů DPP-4 máme v České republice v běžné klinické praxi k dispozici čtyři preparáty – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a linagliptin.

Sitagliptin

První preparát ze skupiny DPP-4 inhibitorů byl uveden do klinické praxe v České republice v listopadu 2008; jednalo se o sitagliptin. Se sitagliptinem máme tedy nejdelší zkušenosti a tento lék má také nejvíce indikací ze všech DPP-4 inhibitorů. Je indikován v monoterapii u pacientů s kontraindikacemi nebo prokázanou nesnášenlivostí metforminu; do dvojkom- binace s metforminem nebo derivátem sulfonylurey nebo s thiazolidindionem u pacientů, u nichž tato terapie nevede ke kompenzaci DM; v trojkom- binační perorální terapii v kombinaci se sulfonyl- ureou a metforminem nebo s agonistou PPAR γ a metforminem, kdy samotná dvojkom- binace nevede ke kompenzaci DM; je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulínem (s met- forminem nebo bez něj), pokud tato terapie ne- zajišťuje dostatečnou kompenzaci DM. Podává se jedenkrát denně ráno v tabletě 100 mg pod názvem Januvia. Při renální insuficienci je nutná redukce jeho dávky na 50 nebo 25 mg/den (2).

Vildagliptin

Druhým preparátem, který se objevil v České republice, byl vildagliptin. Je indikován v mono- terapii u pacientů s kontraindikacemi nebo pro-

kázanou nesnášenlivostí metforminu; do dvoj- kombinace s metforminem nebo derivátem sul- fonylurey nebo s thiazolidindionem u pacientů, u nichž tato terapie nevede ke kompenzaci DM. Není indikován do trojkom- binace PAD a proza- tím do kombinace s inzulínem – tato indikace je však očekávána v brzké době. Denní dávka je 100 mg; podává se dvakrát denně v tabletě 50 mg pod názvem Galvus. Při renální insufi- cienci je nutná redukce jeho dávky – podává se 50 mg tableta jedenkrát denně (3).

Saxagliptin

Třetí preparát DPP-4 inhibitorů je saxagliptin. Saxagliptin je indikován do dvojkom- binace s metforminem nebo derivátem sulfonylurey nebo s thiazolidindionem u pacientů, u nichž ta- to terapie nevede ke kompenzaci DM; je rov- něž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulínem (s metforminem nebo bez něj), po- kud tato terapie nezajišťuje dostatečnou kom- penzaci DM. Není indikován k monoterapii a do trojkom- binace PAD. Podává se jedenkrát denně v 5 mg tabletě pod názvem Onglyza. Při renální insuficienci je nutná redukce jeho dávky na 2,5 mg/den (4).

Linagliptin

Čtvrtým v pořadí a dosud posledním uve- deným DPP-4 inhibitorem na český farmaceu- tický trh je preparát linagliptin. Tento lék má rozdílnou metabolizaci, díky čemuž je možno jej podávat pacientům s jaterní insuficiencí a také renální insuficiencí ve všech stádiích bez úpravy

jeho dávky. Linagliptin je indikován k monoterapii u pacientů s kontraindikacemi nebo prokázanou nesnášenlivostí metforminu; do dvojkombinace s metforminem a do trojkombinace s metforminem a deriváty sulfonylurey, pokud dosavadní terapie nevede ke kompenzaci DM. Není indikován do kombinace s inzulínem; není indikován do dvojkombinace s derivátem sulfonylurey nebo glitazonem; není indikován do trojkombinace s metforminem a glitazonem. Dávkuje se jedenkrát denně v 5 mg tabletech pod názvem Trajenta (5).

Úhrada zdravotními pojišťovnami

V indikovaných případech jsou DPP-4 inhibitory propláceny všemi zdravotními pojišťovnami diabetikům 2. typu, kteří dosavadní terapií (režimovou a/nebo farmakologickou – viz výše indikace léčby) nedosáhli dostatečné kompenzace diabetu definované hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 6 % nebo 60 mmol/mol (kalibrace IFCC). Po 6 měsících od zahájení léčby se provádí vyhodnocení úspěšnosti terapie – hodnota HbA1c musí poklesnout alespoň o 7 % proti původní hodnotě před nasazením, aby byla terapie nadále proplácena. Pokud není tohoto cíle dosaženo, není léčba z veřejného zdravotního pojištění dále hrazena.

Kombinace inhibitorů DPP-4 s metforminem

Kombinace gliptinu s metforminem představuje u pacientů s absencí kontraindikací těchto preparátů ideální dvojkombinaci perorálních antidiabetik, která vede k prevenci hyperglykemie bez rizika hypoglykemie a bez nárůstu hmotnosti. Z těchto důvodů jsou do dvojkombinace s metforminem indikovány všechny DPP-4 inhibitory, ač v ostatních indikacích se vzájemně liší. Jelikož kombinace gliptinu s metforminem je z výše uvedených příčin nejbezpečnější, jedná se o nejčastěji podávanou dvojkombinaci DPP-4 inhibitorů. Proto jsou dva gliptiny nejdéle používané v České republice zde dostupné také ve fixní kombinaci s metforminem. Sitagliptin v preparátu Janumet a vildagliptin v preparátu Eucreas.

Srovnání jednotlivých DPP-4 inhibitorů

Poslední významné sdělení, srovnávající mezi sebou jednotlivé DPP-4 inhibitory, zaznělo

dne 9. 6. 2012 ve Philadelphii na 72. výročním kongresu Americké diabetologické společnosti. Přednášející doktor Adrian Vella ve sdělení nazvaném „DPP-4 inhibitors – Are They All the Same?“ podrobně rozebral jednotlivé preparáty (všechny výše popsané dostupné v České republice i ty dosud nedostupné – používané v jiných státech). Závěrem jeho sdělení byl poznatek, že ve většině parametrů jsou všechny gliptiny srovnatelné, a to zejména v účinnosti a bezpečnosti, což klinika vždy nejvíce zajímá. Nebyla dosud prokázána rizikovost mírně nižší selektivity některých gliptinů. Největší rozdíl mezi jednotlivými DPP-4 inhibitory dr. Vella spatřoval v jejich farmakokinetice a metabolismu (6).

Použití DPP-4 inhibitorů u pacientů s renální insuficiencí

Díky stále se zlepšující péči o diabetika (nejen ze strany diabetologů, ale také ostatních oborů – invazivní angiologie apod.) se diabetici dožívají stále vyššího věku. Tím se však také zvyšuje počet diabetiků, kteří se dožijí selhání ledvin (podílí se na něm nejen delší doba života s diabetem, ale zejména s hypertenzí a také difúzní aterosklerózou). U těchto pacientů se strategie léčby diabetu 2. typu podstatně liší od pacientů se zdravými ledvinami, jelikož většina preparátů je u nich kontraindikována (jsou ledvinami metabolizovány nebo vylučovány) a k dispozici nám zůstává poměrně omezené portfolio léků.

Při středně závažném stupni renální insuficience (glomerulární filtrace 30–60 ml/min) je již kontraindikován metformin, starší deriváty sulfonylurey (zejména glibenclamid), z GLP-1 analog liraglutid (exenatid je možno použít v redukované dávce) a akarbóza. Je však možno použít všechny DPP-4 inhibitory, z nich sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin v redukované dávce, linagliptin v nezměněné dávce. Mimo ně nám zůstává k dispozici pioglitazon, moderní deriváty sulfonylurey a inzulín. Při jejich použití je však třeba dbát na fakt, že snížení glukoneogenetické kapacity ledvin vede k výrazně vyššímu riziku hypoglykemie.

U pacientů s těžkým stupněm renální insuficience (glomerulární filtrace \leq 30 ml/min) jsou již kontraindikovány všechny deriváty sulfonylurey, použití pioglitazonu je sice možné, je však omezeno otoky, jimiž pacienti s renální insuficiencí často trpí. Vedle inzulínu a jeho analog tak skupina DPP-4 inhibitorů zůstává jedinou,

kteřou je možno u těchto pacientů použít – na rozdíl od inzulínu bez rizika hypoglykemie. Použití sitagliptinu a saxagliptinu je limitováno přítomností pouze 1 síly léku na trhu – saxagliptin (5 mg) je nutno pūlit, sitagliptin (100 mg) pūlit nebo čtvrtit. Vildagliptin je nutno snížit na 50 mg/den (tableta 50 mg je v ČR dostupná). Linagliptin není třeba upravovat – používá se v nezměněné dávce 5 mg, jelikož se vylučuje ledvinami pouze z 5 % a ze stejného důvodu zůstává jediným perorálním antidiabetikem, které je možné použít také u dialyzovaných pacientů (7).

Závěr

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 jsou perorální antidiabetika s vysokou účinností a bezpečností, která zejména v kombinaci s metforminem vedou ke zlepšení kompenzace diabetu 2. typu bez rizika hypoglykemie a bez nárůstu hmotnosti. O tomto efektu nás přesvědčila celá řada studií provedených s různými preparáty, stejně jako klinická praxe (sitagliptin je v České republice dostupný již téměř 4 roky). V současné době neexistuje žádný významný a jednoznačný důkaz o ovlivnění kardiovaskulárního rizika, protože použití DPP-4 inhibitorů je z tohoto pohledu zatím krátké. O vlivu gliptinů na vaskulární komplikace, na kardiovaskulární riziko a na dlouhodobou prognózu pacienta se přesvědčíme až v budoucnu po delší době jejich používání.

Literatura

1. Deacon CF: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diab Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
2. Souhrn údajů o přípravku Januvia (02/2012)
3. Souhrn údajů o přípravku Galvus (01/2012)
4. Souhrn údajů o přípravku Onglyza (10/2009)
5. Souhrn údajů o přípravku Trajenta (08/2011)
6. Vella A: DPP-4 inhibitors – Are They All the Same? Přednáška na sympoziu Incretin Based Therapies, 72. Kongres Americké Diabetologické Asociace, Philadelphia, Pennsylvania, USA; dne 9. 6. 2012.
7. Pelikánová T, Bouček P: Léčba pacientů s diabetes mellitus 2. typu a renální insuficiencí. *Farmakoterapie* 2012; 1: 110–117.

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2012

MUDr. Marcela Szabó
Diabetologická ambulance,
Poliklinika Barrandov
Křškova 807, 150 00 Praha 5
mszabo@seznam.cz

