

Sitagliptyna — nowoczesny lek w terapii cukrzycy typu 2

Sitagliptin — a modern drug for the treatment of type 2 diabetes

**Magdalena Kujawska-Łuczak,
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Inhibitory dipeptydylopeptydazy to nowa klasa leków przeciwhiperglikemicznych o unikalnym działaniu inkretynowym. Sitagliptyna, przedstawiciel tej grupy, skutecznie poprawia kontrolę glikemii zarówno w zakresie glikemii na czczo, jak i poposiłkowej, czego następstwem jest istotna redukcja hemoglobiny glikowanej. Charakteryzuje się bezpiecznym profilem tolerancji, w tym nieznacznym ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała. Zalecana jest głównie w terapii skojarzonej cukrzycy typu 2 (obok pochodnych sulfonilomocznika) przy nieskuteczności monoterapii metforminą. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 1, 1–10)

słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, inhibitory dipeptydylopeptydazy

ABSTRACT

The dipeptidyl peptidase inhibitors are a new class of anti-hyperglycaemic agents with unique incretin action. Sitagliptin, representative of this group, effectively improves glycaemic control, reducing both fasting and postprandial glucose levels to lower HbA_{1c} levels. It is characterized by safe adverse event profile with apparently low risk of hypoglycemia and without weight gain. It is recommended generally in type 2 diabetes combination therapy (in line with sulphonylureas) in ineffectiveness of metformin monotherapy. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 1, 1–10)

key words: type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

WPROWADZENIE

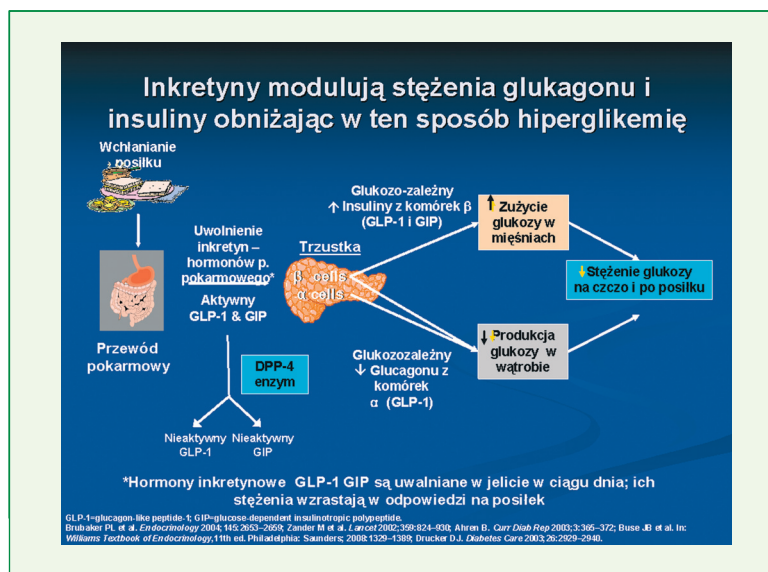
Terapię cukrzycy typu 2 opartą na lekach działających na podstawie efektu inkretynowego wprowadzono w 2005 roku. Najważ-

niejszym z punktu widzenia terapii cukrzycy hormonem inkretynowym jest peptyd glukagonopodobny typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*). Odgrywa on niezmiernie

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, faks: (61) 847 85 29
e-mail: magdaluczak@wp.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 2081-2450



Rycina 1. Mechanizm działania leków inkretynowych

istotną rolę w regulacji homeostazy glukozy w organizmie. Obecnie dostępne są dwie grupy leków działających w oparciu o efekt inkretynowy: analogi GLP-1 i inhibitory DPP-1. Pierwsza z nich to substancje, w których poddano modyfikacji cząstkę GL-1, uzyskując znaczne wydłużenie czasu jego działania. Na polskim rynku są dostępne dwa leki o powyższym mechanizmie działania: eksenatyd (Bayetta) i liraglutyd (Victoza). Druga grupa leków działa, opierając się na efekcie inaktywacji dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Lekami należącymi do tej grupy są sitagliptyna, alogliptyna, wildagliptyna, linagliptyna.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Najważniejszym mechanizmem, który leży u podstaw działania hipoglikemizującego inhibitorów DPP-4, jest wzrost stężenia aktywnego GLP-1 i glukozy-zależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) w następstwie spożycia posiłku [1]. Kluczowym efektem jego działania jest stymulacja komórek β trzustki i wzrost wydzielania insuliny. Obserwuje się także zmniejszenie stosunku proinsulina/insulina [2]. Po zahamowaniu DPP-4 stwierdzono obniżenie zarówno glikemii na czczo, jak i poposiłkowych;

24-godzinny profil glikemii jest obniżony średnio o 1 mmol/l [3]. Niemniej istotna jest supresja komórek α trzustki, która prowadzi do zmniejszenia wydzielania glukagonu z następczym obniżeniem wątrobowej produkcji glukozy (ryc. 1) [4]. Ważnym pozatrzustkowym efektem działania GLP-1 są opóźnienie opróżniania żołądka i supresja apetytu. W badaniach na gryzoniach wykazano, że sitagliptyna i wildagliptyna zwiększają masę komórek β trzustki i zapobiegają ich apoptozie [5]. Podczas badania zjawiska insulinooporności zarówno metodą klamry euglikemicznej, jak i testami pośrednio oceniającymi insulinowrażliwość wykazano także, że hamowanie DPP-4 zwiększa insulinowrażliwość [6]; prawdopodobnie ma to związek ze zmniejszeniem stężenia glukagonu.

WŁASNOŚCI FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE

Peptyd glukagonopodobny typu 1 jest wydzielany przez komórki endokrynne L jelit po spożyciu posiłku. Jednak jego fizjologiczny okres półtrwania jest krótki i wynosi mniej niż 2 minuty. Krótki okres działania wiąże się z aktywnością dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), która odpowiada za rozkład GLP-1. Zahamowanie działania DPP-4 prowadzi do pożądanego wzrostu stężenia GLP-1.

Sitagliptyna, inhibitor DPP-4, ulega szybko wchłanianiu po podaniu doustnym, jej działanie obserwuje się już po 5 minutach, zaś biodostępność po przyjęciu 100 mg wynosi 87% [7]. Jest wydalana w 80% w postaci niezmienionej przez nerki [8]. Czas półtrwania sitagliptyny przy dawkowaniu 100 mg raz na dobę wynosi 8–24 godzin, 90-procentowa inaktywacja DPP-4 zachodzi już w ciągu 15 minut po doustnym podaniu leku, maksymalny efekt unieczynnienia enzymu to około 97%, natomiast ponad 80-procentowa inaktywacja utrzymuje się około 24 godziny po podaniu doustnym [9].

Sitagliptyna i alogliptyna wykazują bardzo wysoką selektywność w stosunku do DPP-4. Nie stwierdzono istotnego efektu

hamującego w stosunku do innych proteaz, należących do rodziny (DPP-8 i DPP-9) [10]. Dla żadnego leku z tej grupy, w tym także dla sitagliptyny, nie stwierdzono wpływu na aktywność innych kluczowych enzymów, przede wszystkim CYP₄₅₀ [10].

Nie wykazano ponadto istotnych interakcji lekowych dla większości inhibitorów DPP-4, w tym sitagliptyny. Nie ma więc konieczności zmiany dawkowania przy stosowaniu popularnych leków w terapii skojarzonej: z warfaryną [11], metforminą, gliburydem i simwastatyną [12]. Jednak stwierdzone ostatnio przypadki występowania rabdomiolizy u chorych z niewydolnością nerek oraz pacjentów stosujących jednocześnie sitagliptynę i simwastatynę nakazują zwrócenie szczególnej uwagi na takich chorych [13–15]. Stosowanie niektórych inhibitorów DPP-4 wymaga jednak zmiany dawkowania silnych inhibitorów CYP, takich jak ketokonazol; należą do nich saksagliptyna i linagliptyna [16, 17].

SKUTECZNOŚĆ TERAPII

Ogólnie w badaniach nad efektywnością różnych inhibitorów DPP-4 w monoterapii wykazano, że leki te są skuteczne w kontroli glikemii. Sitagliptyna w monoterapii u pacjentów dotychczas nieleczonych powoduje istotny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej (tab. 1). Redukcja HbA_{1c} w badaniach trwających 12 tygodni lub dłużej wynosi 0,65–1,1% i efekt ten utrzymuje się co najmniej przez rok. U pacjentów z najwyższymi wartościami HbA_{1c} stwierdzono naj-

większą redukcję jej wartości. W badaniach nie obserwowano różnic dotyczących skuteczności leczenia w zależności od wieku i stopnia otyłości [18]. Z kolei w opublikowanej w 2009 roku metaanalizie 41 badań klinicznych inhibitory DPP-4 powodowały istotny spadek stężenia HbA_{1c} w porównaniu z placebo o 0,68% (od –1,57 do 0,21) w pracach niepublikowanych, o 0,70% (od –0,80 do –0,50) w pracach publikowanych] [19].

Najwięcej badań nad skutecznością inhibitorów DPP-4 w terapii skojarzonej dotyczy stosowania łącznie z metforminą. W 24-tygodniowym badaniu po dołączeniu do terapii metforminą sitagliptyny obserwowano obniżenie stężenia HbA_{1c} większe o 0,65% w stosunku do grupy, w której dołączono placebo [20]. Z kolei w badaniach z aktywnym komparatorem inhibitory DPP-4 wykazały zbliżony efekt działania w stosunku do tiazolidinedionu, a nieco słabszy w stosunku do sulfonilomocznika i do metforminy [19]. Powyższe wyniki przedstawiono na rycinie 2.

W innej pracy porównywano spadek HbA_{1c} i stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) w różnych kohortach pacjentów — podczas terapii eksenatydem (6280 pacjentów), sitagliptyną (5861 pacjentów) oraz insuliną (32 398 pacjentów) (tab. 2) [21].

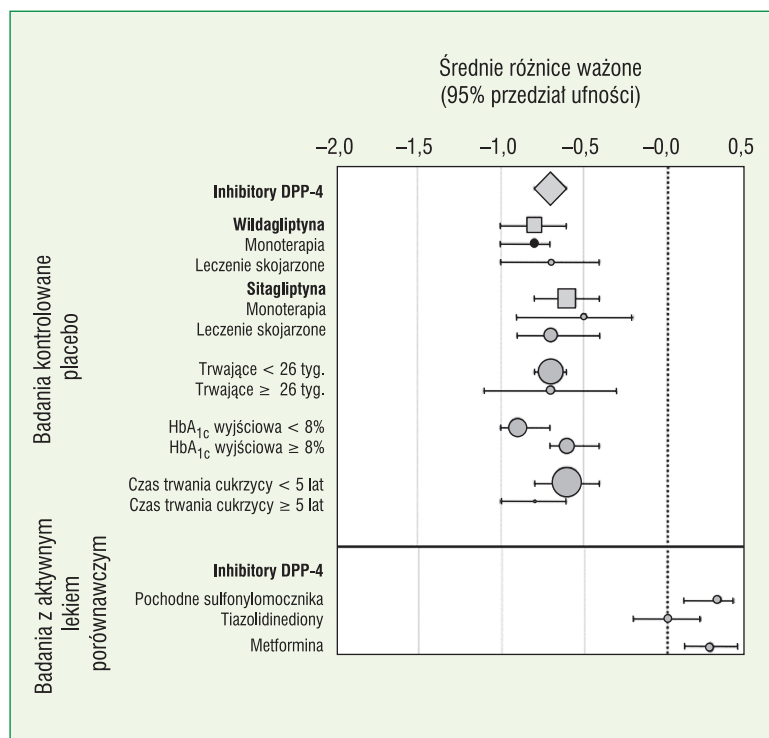
INNE KORZYSTNE EFEKTY DZIAŁANIA INHIBITORÓW DPP-4

We wcześniejszych badaniach, w których stosowano sitagliptynę lub wildagliptynę

Tabela 1

Skuteczność sitagliptyny (100 mg) stosowanej w monoterapii [21]

Liczba pacjentów w badaniu (n)	Czas trwania badania (tyg.)	Początkowe stężenie HbA _{1c} (%)	Spadek stężenia HbA _{1c} (%)
550	12	7,7	0,56
742	12	7,8	0,8
521	18	8,1	0,6
741	24	8,0	0,8



Rycina 2. Skuteczność inhibitorów DPP-4 — standaryzowane różnice (95-procentowy przedział ufności)

na i wsp., obejmującej duże grupy pacjentów, we wszystkich badanych grupach obserwowano nieznaczną poprawę lipidów oraz wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) (tab. 3) [21].

Niedawno wykazano, że wildagliptyna korzystnie modyfikuje poposiłkowe stężenia triglicerydów i chylomikronów (po 8 godz. od spożycia posiłku bogatotłuszczowego) aż o odpowiednio 85%, 91% [22]. W innym badaniu obserwowano również niewielki, lecz istotny (2–3 mm Hg) spadek 24-godzinnego ciśnienia tętniczego podczas leczenia inhibitorem DPP-4 [23]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zablokowanie DPP-4 za pomocą inhibitora podanego dożylnie istotnie obniża ciśnienie u szczurów [24].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Generalnie inhibitory DPP-4 należą do leków bezpiecznych. Częstość działań niepożądanych jest niska i porównywalna z placebo czy w większości prac z komparatorem (tab. 4).

w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, nie wykazano istotnego wpływu na parametry gospodarki lipidowej. W cytowanej pracy Horto-

Tabela 2

Porównanie skuteczności hipoglikemizującej eksenatydu, sitagliptyny i insuliny

	Spadek HbA _{1c} (%)	Spadek FPG [mg/dl]
Eksenatyd	0,5 ± 1,5	9,9 ± 58,7
Sitagliptyna	0,6 ± 1,4	13,5 ± 63,8
Insulina	1,0 ± 2,2	25,3 ± 102,8

Tabela 3

Porównanie skuteczności hipotensyjnej i hipolipemizującej eksenatydu, sitagliptyny i insuliny

	Obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego [mg/dl]	Obniżenie stężenia cholesterolu HDL [mg/dl]	Obniżenie stężenia cholesterolu LDL [mg/dl]	Obniżenie triglicerydów [mg/dl]	Obniżenie SBP [mm Hg]	Obniżenie DBP [mm Hg]
Eksenatyd	11 ± 40,3	0,5 ± 7,0	4 ± 33,4	27 ± 149,9	2,3 ± 17,6	1,2 ± 10,8
Sitagliptyna	10 ± 40,0	0,7 ± 7,4	6 ± 32,0	20 ± 128,9	1,1 ± 18,2	0,6 ± 10,8
Insulina	14 ± 48,5	0,2 ± 9,9	8 ± 37,7	45 ± 225,8	1,8 ± 21,3	1,3 ± 12,5

Tabela 4

Występowanie działań niepożądanych podczas terapii sitagliptyną z podobną częstością jak w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych na 100 pacjentolat

	Sitagliptyna	Placebo/komparator	95% przedział ufności
Nudności	3,0	3,8	-0,5 (-1,3; 0,3)
Biegunka	6,9	9,6	-2,3 (-3,6; -1,0)
Wymioty	1,8	1,9	0,0 (-0,6; 0,6)
Bóle brzucha	1,3	1,7	-0,5 (-1,0; 0,0)
Zaparcia	2,6	1,9	0,8 (0,1; 1,4)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8,6	9,0	-0,3 (-1,6; 1,0)
Nieżyt nosa i gardła	7,7	7,0	0,9 (-0,3; 2,1)
Zakażenia dróg moczowych	4,1	4,2	-0,2 (-1,1; 0,6)

ZAKAŻENIA I BÓLE GŁOWY

W publikacjach dotyczących działań niepożądanych sitagliptyny i wildagliptyny, w tym pochodzących z analizy bazy *Cochrane*, do 2008 roku wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych i nosogardła, a także bólów głowy [25, 26]. Jednak w nowszej metaanalizie (> 10 000 pacjentów, czas stosowania sitagliptyny i wildagliptyny do 2 lat) nie potwierdzono tych doniesień [27, 28].

HIPOGLIKEMIA

Częstość hipoglikemii podczas terapii inhibitorami DPP-4 (sitagliptyny i wildagliptyny) nie różni się podczas stosowania placebo, nawet jeśli włączono leczenie skojarzone (tj. pochodna sulfonilomocznika lub insulina + inhibitor DPP-4 v. pochodna sulfonilomocznika lub insulina + placebo). Z kolei w opublikowanej w 2009 roku metaanalizie obejmującej 41 badań klinicznych, w których stosowano inhibitory DPP-4 (w porównaniu z placebo), przypadki hipoglikemii rejestrowano tylko w 34 badaniach, wśród których nie obserwowano ich w 5. W pozostałych pracach hipoglikemia dotyczyła 184 pacjentów spośród 9944 leczonych inhibitorem DPP-4 (10/4573 w grupie osób stosujących sitagliptynę, 81/5100 w grupie osób stosują-

cych wildagliptynę i 0/271 w grupie osób stosujących saksagliptynę), podczas gdy w grupie leczonej komparatorem wystąpiła w 293/5698 przypadków [19].

Ciężka hipoglikemia występuje niezmienne rzadko podczas stosowania inhibitorów DPP-4. Obserwowano 4 przypadki podczas stosowania monoterapii sitagliptyną, 1 przypadek podczas leczenia skojarzonego z metforminą oraz 9 przypadków w grupie leczonej komparatorem (pochodną sulfonilomocznika) [19].

OBJAWY DOTYCZĄCE PRZEWODU POKARMOWEGO

Podczas stosowania sitagliptyny nie stwierdzono specyficznych działań niepożądanych z przewodu pokarmowego. Obserwowano jedynie nieco większą częstość występowania zaparć (2,6 v. 1,9%). Dyskutuje się także potencjalny związek między terapią lekami inkretynowymi a zwiększonym ryzykiem zapalenia trzustki. Tymczasem nie został on udowodniony.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE

Podczas stosowania sitagliptyny, saksagliptyny i wildagliptyny nie wykazano zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [27, 29, 30]. Obecnie trwają kolejne

badania prospektywne, których celem jest potwierdzenie braku takiej zależności.

NOWOTWORY

Nie stwierdzono większej częstości wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, związanych z obecnością nowotworu. W grupie stosującej sitagliptynę takie działania niepożądane obserwowano w 46 przypadkach na 4690 (na 100 pacjentów/rok), a w grupie stosującej inne leki lub placebo w 40 przypadkach na 3930 (100 pacjentów/rok) (1,0 v. 1,0; 95% przedział ufności: -0,5; 0,4) [27].

NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIA HEMATOLOGICZNE

Podczas terapii saksagliptyną wykazano zależne od dawki i odwracalne zmniejszenie liczby limfocytów, bez wpływu na odporność i liczbę granulocytów obojętnochłonnych [31].

Z kolei leczenie sitagliptyną wiązało się z nieznacznie częstszym występowaniem niedoboru żelaza i niedokrwistości (0,4 v. 0,2 zdarzenia na 100 pacjentów/rok).

CZYNNOŚĆ WĄTROBY

Wykazano związek między zastosowaniem wildagliptyny a wzrostem (ponad 3-krotnym) enzymów wątrobowych. W rekomendacjach dotyczących bezpieczeństwa podczas terapii tym lekiem znalazło się zalecenie oceny aminotransferaz przed włączeniem leczenia oraz monitorowania ich aktywności w odstępach 3-miesięcznych w pierwszym roku terapii, a następnie rzadziej [32]. Podczas terapii sitagliptyną nie obserwowano istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz [27].

ZMIANY SKÓRNE

Stwierdzono nieznacznie większą częstość występowania zmian skórnych, jednak ogólnie działania niepożądane dotyczące skóry występowały bardzo rzadko. Obserwowano epizody kontaktowego zapalenia skóry w 0,7 przypadków (v. 0,3 przypadków/100 pacjen-

tów/rok), wysypki plamkowej (0,3 v. 0,1) i trądziku (0,2 v. 0,0) [27]. Podsumowując, sitagliptyna, podobnie jak i inne inhibitory DPP-4, jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

WPŁYW NA MASĘ CIAŁA

Podczas terapii sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę, trwającej do 54 tygodni, obserwowano jej neutralny wpływ na masę ciała (od -1,7 do +1,8 kg). Dotyczyło to leczenia sitagliptyną zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej [33]. Podczas 12-tygodniowej terapii w grupie leczonej metforminą i wildagliptyną obserwowano porównywalny spadek masy ciała w odniesieniu do grupy leczonej metforminą (odpowiednio 0,4 i 0,5 kg) [34]. Po 52 tygodniach badania zmiana masy ciała w stosunku do początku leczenia wyniosła -0,2 kg w obu grupach. W innym badaniu podczas 12-tygodniowej terapii sitagliptyną nie stwierdzono istotnego spadku masy ciała [35]. W kolejnym badaniu obserwowano redukcję masy ciała o 0,7 kg podczas leczenia sitagliptyną w dawce 100 mg, o 0,6 kg dla 200 mg sitagliptyny oraz o 0,2 kg dla placebo [36]. W cytowanej wyżej pracy porównywano spadek masy ciała w różnych kohortach pacjentów — podczas terapii eksenatydem, sitagliptyną oraz insuliną. Pacjenci leczeni eksenatydem stracili przeciętnie 3,0 kg ($\pm$ 7,0), pacjenci leczeni sitagliptyną 1,1 kg ($\pm$ 5,39 kg), natomiast u leczonych insuliną masa ciała zwiększyła się o 0,6 kg ($\pm$ 9,49 kg). Więcej pacjentów przyjmujących eksenatyd obniżyło masę ciała o ponad 5 kg, z kolei u większej liczby pacjentów leczonych insuliną masa ciała zwiększyła się powyżej 5 kg. Wyniki przedstawiono w tabeli 5.

Z kolei w opublikowanej w 2009 roku metaanalizie 41 badań klinicznych inhibitorów DPP-4 nie spowodowały istotnego spadku wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w porównaniu z placebo [$+0,2$ (-0,1; 0,6 kg/m²) [19].

Tabela 5

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dany spadek masy ciała podczas leczenia eksenatydem, sitagliptyną, insuliną

Zmiana masy ciała	> -5%	-3-4%	-1-2%	Bez zmiany	+1-2%	+ 3-4%	> 5%	P
Eksenatyd	32,7	15,1	17,3	9,0	12,0	6,6	6,0	NA
Sitagliptyna	18,7	14,0	20,4	10,9	18,0	9,0	9,0	NA
Insulina	17,0	9,0	13,5	8,0	15,9	12,4	24,2	NA

MIEJSCE INHIBITORÓW DPP-4 WE WSPÓŁCZESNEJ TERAPII CUKRZICY TYPU 2

W opublikowanych niedawno rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego najważniejsze znaczenie, podobnie jak w ubiegłych latach, ma włączenie terapii metforminą lub jedynie w przypadku jej nietolerancji pochodnej sulfonilomocznika równocześnie z modyfikacją stylu życia (etap 1). Jednak, co stanowi istotną nowość i uproszczenie w stosunku do poprzednich wytycznych, leki z grupy inkretynowej (inhibitor DPP-4 i agonista receptora GLP-1) znalazły się na równi z pochodną sulfonilomocznika w etapie 2a — czyli w momencie włączenia terapii skojarzonej (tab. 6) [37].

Zgodnie z informacjami ujętymi w charakterystyce produktu leczniczego sitagliptyna (nazwa handlowa Januvia, MSD) jest wskazana w celu poprawy kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2:

- w **monoterapii** u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w **dwuskładnikowej terapii** doustnej w skojarzeniu:
 - z metforminą, w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - z sulfonilomocznikiem, w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w **trójskładnikowej terapii** doustnej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku gdy dieta

Tabela 6

Farmakoterapia cukrzycy typu 2 według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2011

Etap 1	Metformina (wyjątkowo pochodna sulfonilomocznika)
Etap 2a	Metformina + pochodna sulfonilomocznika lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4, agonista receptora GLP-1)
Etap 2b	Metformina + 2 leki o różnych mechanizmach działania (inhibitor DPP-4, agonista receptora GLP-1, akarboza, pochodna sulfonilomocznika)
Etap 3	Insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający)] + ewentualnie metformina
Etap 4	Insulinoterapia złożona

i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii [38].

DAWKOWANIE

Sitagliptynę podaje się raz na dobę w dawce 100 mg. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku pominięcia dawki sitagliptyny należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Nie zaleca się stosowania sitagliptyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania ich u tych pacjentów. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby raczej nie wpływają na farmakokinetykę sitagliptyny. Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub BMI.

PODSUMOWANIE

Sitagliptyna, inhibitor DPP-4, jest nowoczesnym lekiem skutecznie poprawiającym kontrolę glikemii, zarówno w zakresie glikemii na czczo, jak i poposiłkowej, czego następstwem jest istotna redukcja HbA_{1c}. Charakteryzuje się bezpiecznym profilem tolerancji, w tym nieznacznym ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała. Zalecana jest głównie w terapii skojarzonej cukrzycy typu 2 (obok pochodnych sulfonilomocznika) przy nieskuteczności monoterapii metforminą. Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leki inkretynowe zajmują coraz silniejszą pozycję w obowiązujących standardach.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahrén B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2078–2084.
2. Raz I., Hanefeld M., Xu L. i wsp. Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571.
3. Ahrén B., Simonsson E., Larsson H. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869–875.
4. Balas B., Baig M.R., Watson C. i wsp. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1249–1255.
5. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. i wsp. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (6): 1695–1704.
6. Azuma K., Rádiková Z., Mancino J. i wsp. Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (2): 459–464.
7. Bergman A., Ebel D., Liu F. i wsp. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* 2007; 28: 315–322.
8. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y. i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 2006; 28: 55–72.
9. Deacon C.F.. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, doi: 10.1111/j.1463.1326.2010.01306.
10. Kim D., Wang L., Beconi M. i wsp. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* 2005; 48, 141–151.
11. Wright D., Herman G.A., Maes A. i wsp. Multiple doses of sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor,

- do not meaningfully alter pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 1157–1167.
12. Bergman A.J., Cote J., Maes A. i wsp. Effect of sitagliptin on the pharmacokinetics of simvastatin. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 483–488.
13. Kao D.P., Kohrt H.R., Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet. Med.* 2008; 25: 1229–1230.
14. Boucher B.J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use: but what about the amiodarone? *Diabet. Med.* 2008; 26: 192–193.
15. DiGregorio R.V., Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 352–356.
16. Onglyza prescribing information. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf Accessed 5 July 2010.
17. Blech S., Ludwig-Schwellinger E., Gräfe-Mody E.U., Withopf B., Wagner K. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
18. Nonaka K., Tsubouchi H., Okuyama K., Fukao Y., Johnson-Levonas A.O., Amatruda J.M. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41: 232–237.
19. Monami M., Iacomelli I., Marchionni N., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20: 224–235.
20. Charbonnel B., Karasik A., Liu J., Wu M., Meininger G.; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638–2643.
21. Horton E.S., Silberman C., Davis K.L., Berria R. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759–1765.
22. Matikainen N., Mänttari S., Schweizer A. i wsp. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2049–2057.
23. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C. i wsp. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48 (5): 592–598.
24. Pacheco B.P., Crajoiras R.O., Couto G.K. i wsp. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2011; 29 (3): 520–528.
25. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
26. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; CD006739.
27. Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. i wsp. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr. Disord.* 2010; 10: 7.
28. Ligueros-Saylan M., Foley J.E., Schweizer A., Couturier A., Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 495–509.
29. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan M., Kothny W. Assessing the cardiocerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 485–494.
30. Frederich R., Alexander J.H., Fiedorek F.T. i wsp. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad. Med.* 2010; 122: 16–27.
31. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 376–386.
32. Press Release, 4th February 2008: Galvus®, a new treatment for patients with type 2 diabetes, receives European approval for label update paving the way for EU launches. Available at: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/95931.php>.
33. Dhillon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70 (4): 489–512.
34. Ahrén B., Gomis R., Standl E., Mills D., Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2874–2880.
35. Hermansen K., Mortensen L.S. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2007; 30: 1127–1142.
36. Raz I., Hanefeld M., Xu L. i wsp. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 dia-

- betes mellitus. Sitagliptin Study 023 Group. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571.
37. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. *Diabetologia Praktyczna* 2011; 12 (supl. A).
38. EMEA/H/C/722/WS/046.
39. Bergman A.J., Steven C., Zhou Y. i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor: a double-blind randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 2006; 28: 55–72.
40. Herman G.A., Bergman A., Liu F. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 876–886.
41. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30: 1344–1350.
42. Mohan V., Yang W., Son H.Y. i wsp. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India and Korea. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2009; 83: 106–116.