

Inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4 – coraz bliżej spełnienia pokładanych nadziei

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W ostatnich latach pojawiło się kilka nowych leków hipoglikemizujących, które stwarzają uzasadnioną nadzieję na istotny postęp w farmakoterapii cukrzycy. Niewątpliwie największe zainteresowanie wzbudzają leki z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów dipeptydylopeptydazy typu 4 (inhibitory DPP-4, gliptyny). Dowodzi tego szeroka fala publikacji dotyczących mechanizmów, skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania oraz oceny wskaźnika koszt-efektywność. W nurt ten wpisuje się publikacja Gallwita i wsp.,¹ której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa, zwłaszcza sercowo-naczyniowego, linagliptyny – preparatu z grupy inhibitorów DPP-4 – z glimepirydem u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) leczonych nieskutecznie metforminą.

Badanie przeprowadzono w latach 2008-2010 według zasad próby randomizowanej podwójnie ślepej w 209 ośrodkach w 16 krajach na różnych kontynentach, w tym w Polsce. Objęto nim chorych na T2DM leczonych stałą dawką metforminy w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem hipoglikemizującym, odstawianym na 6 tygodni (washout period) w przypadku zakwalifikowania pacjenta do próby i rozpoczęcia podawania linagliptyny lub placebo.

Przyjęto następujące kryteria kwalifikacji:

- wiek: 18-80 lat
- cukrzyca typu 2
- dotychczasowe leczenie metforminą w stałej dawce wynoszącej co najmniej 1500 mg lub więcej w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem hipoglikemizującym
- wartość HbA_{1c} u chorych leczonych jedynie metforminą 6,5-10 lub 6,5-9,0% w przypadku stosowania dodatkowo innego leku hipoglikemizującego
- wskaźnik masy ciała (BMI): <40 kg/m² niezależnie od pochodzenia etnicznego.

Za kryteria wykluczające przyjęto:

- przebyte zawał serca, udar lub przemijające niedokrwienie mózgu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem próby
- zaburzoną czynność wątroby

- leczenie rozyglitazonem, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4, analogiem lub agonistą receptora GLP-1 w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skrining.

Badanie przebiegało w trzech etapach:

- w pierwszym (run-in) – chorym leczonym metforminą w monoterapii przez dwa tygodnie podawano placebo. W przypadku chorych poddanych złożonej terapii hiperglikemii przerywano na 6 tygodni podawanie innego leku niż metformina (washout period), podając w zamian przez dwa tygodnie placebo.
- w drugim (double-blind treatment) chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia, po zakończeniu okresu placebo run-in byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej linagliptynę ($n=777$) w dawce 5 mg/24 h plus placebo lub glimepiryd ($n=775$) w dawce 1-4 mg/24 h plus placebo w połączeniu z dotychczas stosowaną metforminą. Dawka metforminy pozostawała bez zmian przez cały okres badania. Maksymalną dawkę glimepirydu ustalono na 4 mg/24 h, przy czym powinna być ona osiągnięta, o ile istniała konieczność, w ciągu pierwszych 12 tygodni trwania próby.
- trzeci okres trwający 104 tygodnie obejmował obserwację skutków leczenia, które wdrożono w obu porównywanych grupach.

Za pierwszorzędkowy punkt końcowy przyjęto zmianę wartości HbA_{1c} w 104 tygodniu badania. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe stanowiły epizody hipoglikemii oraz zmiana masy ciała w momencie zakończenia badania. Jako drugorzędowe punkty końcowe uwzględniono również zmiany w licznych parametrach biochemicznych, w tym między innymi profilu lipidowym, glikemii poposiłkowej oraz stężeniu proinsuliny i insuliny. Na podstawie przeprowadzonych pomiarów oceniano zmianę stopnia insulinooporności i czynności komórek β w 104 tygodniu trwania badania w porównaniu z wartościami w momencie rozpoczęcia próby.

W analizie bezpieczeństwa zastosowanej strategii leczenia uwzględniano częstość i intensywność wszystkich zdarzeń niepożądanych. Szczególną uwagę zwracano na występowanie hipoglikemii oraz incydentów sercowo-naczyniowych (zawał i niewydolność serca, stentowanie naczyń wieńcowych, rewaskularyzacja, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, udar mózgu itp.).

Uzyskano następujące wyniki:

- demograficzna i kliniczna charakterystyka chorych w obu porównywanych grupach była zbliżona

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.

- badanie ukończyło 587 (76%) chorych leczonych linagliptyną i 604 (78%) leczonych glimepirydem
- główną przyczyną odstąpienia od badania było wystąpienie działań niepożądanych i brak założonego efektu terapeutycznego
- chorzy, którzy w czasie trwania próby wymagali, ze względu na złą kontrolę glikemii, podania dodatkowego leku (pioglitazon), stanowili w grupie leczonej linagliptyną 25%, a w grupie otrzymującej glimepiryd 21% ($p=0,117$)
- w grupie leczonej linagliptyną wartość HbA_{1c} zmniejszyła się o 0,16% w stosunku do średniej wartości wyjściowej (7,7%) i o 0,36% w grupie glimepirydu. Różnica między grupami wynosiła 0,20%, co wskazuje, że skuteczność linagliptyny nie była mniejsza niż glimepirydu (założona wartość różnicy wskazująca na niegorszą skuteczność [non-inferiority] wynosiła 0,35%)
- wartość $HbA_{1c} < 7\%$ osiągnęło 30% chorych w grupie linagliptyny i 35% w grupie glimepirydu
- linagliptyna stwarzała pięciokrotnie mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii (7 vs 36%, $p < 0,0001$), w tym ciężkich (< 1 vs 12%), niż glimepiryd
- u leczonych linagliptyną stwierdzono istotnie rzadsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych niż w grupie odniesienia (12 vs 26 chorych, ryzyko względne 0,46, $p=0,0213$)
- masa ciała zmniejszyła się w grupie leczonej linagliptyną o 1,4 kg, a zwiększyła o 1,3 kg w grupie leczonej glimepirydem ($p < 0,0001$)
- stosunek proinsulina:insulina i HOMA-IR zmniejszyły się istotnie statystycznie u leczonych linagliptyną, a zwiększyły w grupie glimepirydu.

Wyniki uzyskane w tej trwającej 2 lata próbie klinicznej stwarzają solidne podstawy do wyboru optymalnej opcji terapeutycznej u chorych na T2DM, u których monoterapia metforminą jest niewystarczająca do uzyskania założonego celu. Wskazują one również, że linagliptyna jest równoważna w aspekcie działania hipoglikemizującego.

Komentarz

Pierwszą gliptynę – sitagliptynę – wprowadzono do terapii cukrzycy w 2006 roku. Następnymi przedstawicielami tej grupy leków były wildagliptyna i saksagliptyna. W sierpniu 2011 roku w Unii Europejskiej dopuszczono do stosowania linagliptynę. W ciągu zaledwie kilku lat ta nowa grupa leków hipoglikemizujących zdołała wyrobić sobie opinię skutecznej i bezpiecznej. Potwierdzają to również wyniki badania Gallwitza i wsp.¹ wskazujące, że linagliptyna obniżała wartość HbA_{1c} , glikemię na czczo i poposiłkową u chorych na T2DM w stopniu zbliżonym do glimepirydu (non-inferiority). Zasadnicze różnice między oboma lekami sprowadzały się do mniejszego zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii, przyrostu masy ciała i incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych linagliptyną. Hipoglikemie, zwłaszcza ciężkie, stwarzają warunki do zwiększenia stresu oksydacyjnego i jego ogólnoustrojowych konsekwencji, w tym groźnych zaburzeń neurologicznych, reologicznych i hemodynamicznych. W konsekwencji zwiększa się ryzyko przyspieszonego rozwoju otępienia, chorób układu krążenia, a niekiedy zgonu.

Pogarsza się również jakość życia chorego oraz regularność wypełniania zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków hipoglikemizujących.

Inhibitory DPP-4 blokują rozkład endogennych inkretyn, głównie GLP-1, ale również GLP-2, GIP i niektórych innych peptydów jelitowych. Wydłuża to okres ich półtrwania. Umożliwia też, pośrednio, zwiększenie wydzielania insuliny, zwłaszcza w okresie poposiłkowym.

Gliptyny wykazują wiele działań, które wyróżniają je spośród dostępnych leków przeciwcukrzycowych. Wymienić wśród nich należy:

- ingerencję w ważne mechanizmy patogenetyczne cukrzycy, w tym poprawę sprawności osi jelitowo-trzustkowej oraz hamowanie wydzielania glukagonu
- zależność działania insulinotropowego (hipoglikemizującego) od aktualnego stężenia glukozy we krwi, co skutkuje minimalnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania gliptyn w monoterapii. Ryzyko wzrasta w przypadku stosowania terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi
- korzystną poprawę stosunku proinsulina:insulina (zmniejszenie ryzyka niepożądanego działania proinsuliny)
- redukcję lub neutralny wpływ na masę ciała
- skuteczność w monoterapii i w połączeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi (metformina, sulfonilomoczniki, pioglitazon i insulina)
- stosowanie drogą doustną, zwykle raz dziennie, co poprawia wypełnianie zaleceń lekarskich przez chorego.

Sugeruje się również działanie antyapoptotyczne gliptyn w zakresie komórek β oraz neutralny lub korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Oddziaływanie na układ krążenia odbywa się na drodze bezpośredniej lub, co bardziej prawdopodobne, na drodze pośredniej przez zwiększenie stężenia endogennego GLP-1. Badania eksperymentalne wskazują ponadto, że gliptyny wykazują działanie przeciwzapalne oraz wpływają korzystnie na dystrybucję tłuszczu w wątrobie. Zarysowuje się zatem możliwość wykorzystania tych leków do terapii niealkoholowego stłuszczenia wątroby.

Do nielicznych słabszych stron tej grupy leków należą:

- umiarkowane działanie hipoglikemizujące – większa skuteczność w terapii złożonej
- w związku z działaniem inhibitorów DPP-4 również na inne peptydazy istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia dysfunkcji immunologicznych, prowadzących m.in. do ostrych reakcji skórnych i zakażeń
- istotnym ograniczeniem możliwości stosowania tych leków przez chorego w Polsce jest wysoka cena.

Linagliptynę, najnowszego przedstawiciela omawianej grupy leków, charakteryzuje przekraczające 90% zahamowanie aktywności DPP-4 po uzyskaniu stanu stacjonarnego przy podawaniu dawki 5 lub 10 mg, przy czym działanie to utrzymuje się przez około 24 h po podaniu ostatniej dawki. Właściwość ta umożliwia podawanie leku raz na dobę. Linagliptynę wyróżniają również właściwości farmakokinetyczne pozwalające na stosowanie pełnej dawki bez względu na wielkość klirensu kreatyniny (stopnia wydolności nerek). Lek wydala się bowiem drogą wątrobowo-żółciową i modyfikacja dawki jest wymagana w przypadku uszkodzenia wątroby. Warto podkreślić, że linagliptyna jest w minimalnym

stopniu metabolizowana w wątrobie i nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450.²

Przedstawiając, zgodnie z opiniami licznych badaczy i klinicystów, pozytywną opinię o inhibitorach DPP-4, w tym linagliptynie, nie należy zapominać, że są to leki nowe. Niezbędnie jest zatem ciągłe poszerzanie wiedzy o skuteczności i bezpieczeństwie ich stosowania. Wydaje się jednak, że dotychczasowe obserwacje potwierdzają pokładane w nich nadzieje na istotny postęp w farmakoterapii T2DM.

Piśmiennictwo

1. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattaharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugii KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:475-83.
2. Gallwitz B. Linagliptin—A Novel Dipeptidyl Peptidase Inhibitor for Type 2 Diabetes Therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:1-11.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 27

41. Myint KS, Greenfield JR, Henning E, Farooqi S, Holst JJ, Finan N: Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP-1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol* 166:951-955, 2012.
42. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A: Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg* 22:582-586, 2012.
43. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P: Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 68:904-911, 2008.
44. Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes MD: Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 2011. Electronically published ahead of print 27 May 2011 (doi: 10.1016/j.soard.2011.05.010)
45. Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Gonçalves TB, Coutinho WF: Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg* 18:1618-1621, 2008.
46. Patti ME, Goldfine AB: Hypoglycaemia following gastric bypass surgery: diabetes remission in the extreme? *Diabetologia* 53:2276-2279, 2010.
47. Mathavan VK, Arregui M, Davis C, Singh K, Patel A, Meacham J: Management of postgastric bypass noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. *Surg Endosc* 24:2547-2555, 2010.
48. Dirksen C, Hansen DL, Madsbad S, Hvolris LE, Naver LS, Holst JJ, Worm D: Postprandial diabetic glucose tolerance is normalized by gastric bypass feeding as opposed to gastric feeding and is associated with exaggerated GLP-1 secretion: a case report. *Diabetes Care* 33:375-377, 2010.
49. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C: Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1851-1855, 2010